

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**LYVIA NEVES REBELLO ALVES**

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS GENES *GCK*,  
*TCF7L2* E *LEPR* MATERNOS NO PESO DO BEBÊ: UMA  
CORRELAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR**

VITÓRIA  
2017

**LYVIA NEVES REBELLO ALVES**

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS GENES *GCK*,  
*TCF7L2* E *LEPR* MATERNOS NO PESO DO BEBÊ: UMA  
CORRELAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Iúri Drumond Louro

VITÓRIA

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

---

"Influência de polimorfismo dos genes GCK, TCF7L2 e LEPR maternos no peso do bebê: uma correlação clínica e molecular"

Lyvia Neves Rebello Alves

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Aprovado por:

---

Prof. Dr. Iuri Drumond Louro (UFES)  
Orientador

---

Prof.ª Dr.ª Débora Dummer Meira (UFES)  
Membro Interno

---

Prof. Dr. Elizeu Fagundes de Carvalho (UERJ)  
Membro Externo

Vitória-ES, 20 de abril de 2017.

Dedico esta dissertação aos meus pais,  
que tanto apoiaram e incentivaram o  
meu crescimento profissional.

## AGRADECIMENTOS

*A Deus*, por sua imensa graça, por me dar forças para não desistir e pelas oportunidades em minha vida.

*Aos meus pais*, por todo o amor, carinho e dedicação, por sempre estarem ao meu lado e me apoiarem em todos os momentos, e por não medirem esforços para que eu pudesse me dedicar aos estudos.

*Ao meu orientador Prof. Dr. Lúri Drumond Louro*, pelas oportunidades, ensinamentos, incentivos e conselhos durante toda esta trajetória, os quais foram de extrema importância para a minha formação profissional.

*À Eldamária de Vargas Wolfgramm dos Santos*, por todo o apoio, conselhos e disposição em ajudar na revisão desta dissertação.

*À Gisele Queiroz de Carvalho*, por disponibilizar as amostras utilizadas neste trabalho e pela ajuda nas análises.

*Ao Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos*, pelas análises estatísticas desta dissertação.

*Ao Laboratório de Biotecnologia Aplicada ao Agronegócio*, representado pela Prof. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Machado Bueno Fernandes, por ceder o espaço e permitir a utilização do equipamento para análise das amostras deste trabalho.

*Aos colegas de laboratório do Núcleo de Genética Humana e Molecular* pela convivência, companheirismo e ajuda.

*Aos membros da banca examinadora*, pela disposição e paciência em analisar este trabalho.

*Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo*, pela atenção e ajuda na resolução dos assuntos burocráticos referentes à dissertação.

*A todas as outras pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.*

*À Universidade Federal do Espírito Santo e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, pela possibilidade de obter o título de mestre.*

*À FAPES pela bolsa de mestrado concedida e pelo financiamento deste projeto.*

*“É melhor tentar e falhar, que ocupar-se em ver a vida passar. É melhor tentar, ainda que em vão, que nada fazer. Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder. Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver...”*

*(Martin Luther King)*

## RESUMO

O peso ao nascer é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal e um importante indicador de saúde pública. Além disso, o peso do recém-nascido pode trazer implicações para a saúde do indivíduo ao longo de sua vida, uma vez que está intimamente relacionado com o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Devido à grande importância do nível de glicose materno como um fator determinante do peso do recém-nascido, genes que alteram a homeostase da glicose são bons candidatos a genes que influenciam o crescimento do feto e, conseqüentemente, o peso ao nascer. Para verificar a influência de variantes genéticas maternas no peso do bebê, foram analisados três polimorfismos relacionados ao metabolismo da glicose (*GCK* rs1799884, *TCF7L2* rs7903146 e *LEPR* rs1137101) em 250 amostras de gestantes participantes de uma coorte prospectiva de Santo Antônio de Jesus – BA, Brasil, por meio da utilização dos ensaios TaqMan® e a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em Tempo Real. Os genótipos das amostras foram correlacionados com os resultados obstétricos e os dados clínicos, antropométricos e hábitos de vida da mãe. Não foi encontrada uma associação significativa direta dos polimorfismos maternos com o peso do bebê. Esse resultado pode ser fruto de particularidades amostrais, principalmente no que se refere a etnia, uma vez que 84% das gestantes analisadas são negras ou pardas. Foi possível verificar uma associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre o peso ao nascer e as variáveis sexo, IMC materno e idade gestacional para todos os três polimorfismos. Ademais, houve associações entre os genótipos maternos do polimorfismo *LEPR* rs1137101 com a idade gestacional ( $p = 0,037$ ) e a ingestão de bebida alcoólica ( $p = 0,04$ ). Esses resultados sugerem que outros fatores, sejam ambientais ou genéticos, estão mais relacionados ao peso do bebê ao nascer do que variantes genéticas maternas que são associadas ao metabolismo da glicose.

Palavras-chave: Peso ao nascer. Gestantes. Metabolismo da glicose. Desfecho gestacional.



## ABSTRACT

Birth weight is the main cause of neonatal mortality and morbidity and has long been used as an important public health indicator. Furthermore, birth weight can have long-term health consequences once it is closely related to the development of chronic diseases in adult life. Due to the significant role of maternal glucose concentration as a determinant factor of offspring birth weight, genes that alter glucose homeostasis are good candidates for genes that influences fetal growth, and thus birth weight. To evaluate the influence of maternal genetic variants in the offspring birth weight, three polymorphisms related to glucose metabolism were analyzed (*GCK* rs1799884, *TCF7L2* rs7903146 e *LEPR* rs1137101) in 250 pregnant women who participates of a prospective cohort of Santo Antônio de Jesus – BA, Brazil, through the utilization of TaqMan® assays and the Polimerase Chain Reaction (PCR) Real Time technic. Samples genotypes were correlated with obstetrical results and clinical, anthropometrics and life habits data of the mother. No significant direct association was found between maternal polymorphisms and the offspring birth weight. This result may be due to sample particularities, especially in relation to ethnicity, since 84% of the analyzed samples are black or brown. It was possible to verify a significant association ( $p < 0.05$ ) between the birth weight and the variables sex, maternal BMI and gestational age for all the three polymorphisms. Moreover, associations among the *LEPR* rs1137101 maternal genotypes with gestational age ( $p = 0.037$ ) and drinking alcohol ( $p = 0.04$ ) were found. These results suggest that other factors, whether environmental or genetic, are more related with offspring birth weight than maternal genetic variants that are associated with the glucose metabolism.

Key words: Birth weight. Pregnant women. Glucose metabolism. Pregnancy outcome.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores ambientais e genéticos influenciando os níveis de insulina e crescimento fetal. ....	24
Figura 2 - Discriminação alélica dos polimorfismos A) <i>GCK</i> rs1799884, B) <i>TCF7L2</i> rs7903146 e C) <i>LEPR</i> rs1137101 no <i>Software</i> 7500 v.2.0.6.....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do peso ao nascer e duração da gestação, segundo recomendações da Organização Mundial da Saúde.....	19
Tabela 2 - Características dos polimorfismos dos genes <i>GCK</i> , <i>TCF7L2</i> e <i>LEPR</i> . ....	35
Tabela 3 - Composição das reações de genotipagem utilizando ensaios TaqMan®. ....	37
Tabela 4 - Condições de termociclagem das reações de genotipagem utilizando ensaios TaqMan®.....	37
Tabela 5 - Características gerais das amostras (mãe/bebê) utilizadas no estudo (N=250). ....	42
Tabela 6 - Frequência alélica e genotípica dos três polimorfismos na população estudada.....	43
Tabela 7 – Relação dos genótipos maternos com os resultados obstétricos e características clínicas, antropométricas e hábitos de vida das gestantes. ....	44
Tabela 8 – Associação dos genótipos maternos com a classificação do peso do bebê ao nascer.....	45
Tabela 9 - Associação dos genótipos maternos com a classificação da idade gestacional. ....	46
Tabela 10 - Análise de regressão linear múltipla dos polimorfismos maternos dos genes <i>GCK</i> , <i>TCF7L2</i> e <i>LEPR</i> e a influência no peso do bebê ao nascer, considerando os resultados obstétricos e aspectos clínicos, antropométricos e hábitos de vida da gestante.....	47

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DMG – Diabetes mellitus gestacional

GCK – Enzima glicoquinase (do inglês *Glucokinase*)

GCK – Gene codificador da enzima glicoquinase

GIG – Grande para idade gestacional

IMC – Índice de massa corpórea

LEPR – Receptor da leptina (do inglês *Leptin Receptor*)

*LEPR* – Gene codificador do receptor da leptina

NCBI – *National Center for Biotechnology Information*

NISAMI – Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil

OMS - Organização Mundial da Saúde

PIG – Pequeno para idade gestacional

RCIU – Restrição do crescimento intrauterino

SG – Semanas gestacionais

SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*)

TCF7L2 – Fator de transcrição 7-tipo 2 (do inglês *Transcription Factor 7-Like 2*)

*TCF7L2* – Gene codificador do fator de transcrição 7-tipo 2

VIEP – Departamento de Vigilância Epidemiológica

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo geral .....	17
2.2	Objetivos específicos .....	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	18
3.1	Peso ao nascer .....	18
3.2	Alterações metabólicas durante a gestação.....	22
3.3	Polimorfismos genéticos e influência no peso do bebê.....	23
3.3.1	<i>Polimorfismo do gene GCK</i> .....	24
3.3.2	<i>Polimorfismo do gene TCF7L2</i> .....	26
3.3.3	<i>Polimorfismo do gene LEPR</i> .....	28
3.4	Fatores ambientais e influência no peso do bebê.....	31
3.4.1	<i>Estado nutricional materno</i> .....	31
3.4.2	<i>Tabagismo</i> .....	31
3.4.3	<i>Ingestão de bebidas alcoólicas</i> .....	32
4	METODOLOGIA .....	33
4.1	Desenho de estudo .....	33
4.2	População de estudo .....	33
4.3	Coleta de dados.....	33
4.4	Avaliação antropométrica e cálculo da idade gestacional .....	34
4.5	Coleta sanguínea.....	35
4.6	Análise molecular.....	35
4.6.1	<i>Seleção dos SNPs</i> .....	35
4.6.2	<i>Extração de DNA genômico</i> .....	36
4.6.3	<i>Determinação da concentração e pureza das amostras de DNA</i> ....	36

4.6.4	<b>Genotipagem.....</b>	<b>36</b>
4.7	<b>Desfechos gestacionais .....</b>	<b>37</b>
4.8	<b>Análise estatística.....</b>	<b>38</b>
4.9	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>38</b>
5	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
5.1	<b>Características das amostras .....</b>	<b>41</b>
5.2	<b>Frequência alélica e genotípica .....</b>	<b>41</b>
5.3	<b>Associação entre as características da mãe e do bebê com o genótipo materno.....</b>	<b>41</b>
6	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
7	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>53</b>
8	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>54</b>
	<b>ANEXO 1.....</b>	<b>65</b>
	<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>69</b>
	<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Questões relacionadas à saúde reprodutiva, em especial as causas e fatores determinantes dos desfechos gestacionais e seu impacto na saúde e mortalidade infantil, constituem um problema de saúde pública mundial (ACCIOLY, 2009). O peso ao nascer é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal e um importante indicador de saúde pública (BROWN et al., 2002; UNICEF AND WHO, 2004). Além disso, o peso do recém-nascido pode trazer implicações para a saúde do indivíduo ao longo de sua vida, uma vez que, está intimamente relacionado com o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (MELO et al., 2007; UNICEF AND WHO, 2004).

Muitos fatores podem afetar o crescimento fetal, a duração da gestação e, consequentemente, o peso ao nascer (UNICEF AND WHO, 2004). Esses fatores estão relacionados tanto com características do próprio recém-nascido, quanto da mãe, do ambiente ou da genética (ISLAM; ELSAYED, 2015; UNICEF AND WHO, 2004). As condições de saúde e estilo de vida da gestante, antes e durante a gravidez, podem afetar diretamente o feto através de herança genética, alterações hormonais, aporte de nutrientes e oxigênio, dentre outros (ISLAM; ELSAYED, 2015). Além disso, as condições nutricionais e metabólicas maternas se destacam como elementos de risco para o desfecho gestacional uma vez que determinam o ambiente no qual o feto se desenvolve (ROLAND et al., 2014).

Durante a gravidez, o metabolismo materno é o principal determinante do ambiente intrauterino e da saúde do feto (LOWE; KARBAN, 2014). Nesse período, o metabolismo da gestante sofre diversas adaptações que são essenciais para suprir as demandas fisiológicas da grávida, assim como, para o adequado crescimento e desenvolvimento fetal (HADDEN; MCLAUGHLIN, 2009). Dentre as modificações que ocorrem, o metabolismo da glicose é um dos que sofrem os maiores impactos durante a gestação, uma vez que a glicose é a principal fonte de energia metabólica do feto (LOWE; KARBAN, 2014).

Devido à grande importância do nível de glicose materno como um fator determinante do peso do recém-nascido (WEEDON et al., 2006; YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012),

genes que alteram a homeostase da glicose são bons candidatos a genes que influenciam o crescimento do feto e, conseqüentemente, o peso ao nascer, pois eles podem modificar a secreção e/ou ação da insulina (FREATHY et al., 2007). Variações genéticas na mãe que influenciem nos níveis de glicose podem modificar o crescimento fetal indiretamente ao alterarem a glicemia materna durante a gravidez que, por sua vez, influencia a secreção da insulina do feto (FREATHY et al., 2007). Uma modificação na secreção de insulina fetal pode alterar o crescimento do feto, e, portanto, o peso ao nascer, uma vez que a insulina é um importante fator de crescimento intrauterino (FREATHY et al., 2007; WEEDON et al., 2006).

A glicoquinase (GCK), que é codificada pelo gene *GCK*, é uma das principais enzimas reguladoras da concentração de glicose em jejum (WEEDON et al., 2006). GCK é a enzima chave na fosforilação da glicose, sendo responsável pelo primeiro passo da via glicolítica (FU et al., 2013). GCK é expressa predominantemente no pâncreas, onde regula a secreção de insulina estimulada pela glicose nas células  $\beta$  pancreáticas, e também no fígado, regulando o metabolismo de glicose (FU et al., 2013; WEEDON et al., 2005, 2006).

O fator de transcrição 7- tipo 2 (*TCF7L2*) é codificado pelo gene *TCF7L2*, um dos genes mais importantes de suscetibilidade a diabetes (FREATHY et al., 2007). *TCF7L2* é expresso em vários tecidos incluindo o adiposo, fígado e ilhotas de Langerhans pancreáticas, onde é o principal regulador da produção e processamento de insulina (ZHOU et al., 2014). O fato de *TCF7L2* estar envolvido na secreção de insulina faz com que ele seja um forte candidato a gene que influencia o crescimento do feto, uma vez que acaba por afetar o metabolismo da glicose (SHIELDS; FREATHY; HATTERSLEY, 2010).

A leptina é um hormônio peptídico produzido e secretado principalmente pelo tecido adiposo e tem um importante papel na regulação da gordura corporal, o que faz com que muitos também a chamem de hormônio da obesidade (ETEMAD et al., 2013; FRÜHBECK, 2006). A atuação da leptina ocorre através do seu receptor, codificado pelo gene *LEPR*, que encontra-se amplamente distribuído em diversos tecidos, como pâncreas, fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, dentre outros (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012; ETEMAD et al., 2013). Assim, a leptina pode atuar de forma direta e/ou indireta na regulação da homeostase da glicose, uma vez que possui



diversas e complexas ações sobre tecidos sensíveis à insulina e hormônios do pâncreas endócrino (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012). Visto que a leptina está envolvida na regulação do índice de massa corporal e na homeostase da glicose, a sinalização através do receptor da leptina (LEPR) pode desempenhar uma função na regulação do peso corporal materno durante a gravidez e no crescimento do feto (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012; RAND et al., 2001).

Entender a regulação do peso ao nascer é importante não só pelo efeito direto de maior ou menor peso na mortalidade e morbidade perinatal, mas também devido a associação de peso ao nascer alterado com fenótipos adultos alterados (FREATHY et al., 2007). Dessa forma, a identificação dos determinantes, tanto ambientais quanto genéticos, dos desfechos gestacionais, principalmente no que se refere ao peso ao nascer, são importantes não apenas no sentido de poder contribuir para a sobrevivência e saúde do recém-nascido, mas também para compreender o efeito da exposição pré-natal nas condições de saúde na vida adulta (SHIELDS; FREATHY; HATTERSLEY, 2010; XUE et al., 2008).

Considerando as informações apresentadas, este trabalho visou a análise de polimorfismos maternos dos genes *GCK* (rs1799884), *TCF7L2* (rs7903146) e *LEPR* (rs1137101) e sua influência no peso do bebê, a fim de contribuir para um melhor entendimento dos mecanismos genéticos maternos que influenciam os resultados obstétricos e que estejam envolvidos na saúde materno-infantil, para que se possa auxiliar na prevenção da saúde de gestantes e crianças, garantindo assim, o bem-estar da mãe e do bebê.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Analisar os genótipos maternos para os polimorfismos dos genes *GCK* (rs1799884), *TCF7L2* (rs7903146) e *LEPR* (rs1137101) e sua influência no peso do bebê, correlacionando-os com os dados clínicos da mãe.

### 2.2 Objetivos específicos

- Determinar a frequência das variantes genéticas rs1799884 (*GCK*), rs7903146 (*TCF7L2*) e rs1137101 (*LEPR*) na população estudada;
- Correlacionar os polimorfismos presentes na mãe com o peso do bebê;
- Investigar a influência das variantes genéticas maternas no peso do recém-nascido, considerando aspectos clínicos, antropométricos e hábitos de vida da mãe e características da gestação;
- Avaliar a influência do genótipo materno nas características da mãe e da gestação.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Peso ao nascer

O peso ao nascer é um dos principais parâmetros usados mundialmente para avaliar as condições de saúde do recém-nascido, alertando os profissionais de saúde sobre o risco de morbimortalidade e para prever a saúde futura do bebê (NOURBAKSH et al., 2016; TOURINHO; REIS, 2013). O peso deve ser medido, preferencialmente, dentro da primeira hora de vida antes que ocorra a perda de peso pós-nascimento (UNICEF AND WHO, 2004). Ele reflete as condições nutricionais da gestante e do bebê, além de ter influência direta no crescimento e desenvolvimento da criança e nas condições de saúde do indivíduo na vida adulta (TOURINHO; REIS, 2013).

Conforme mostra a Tabela 1, o peso ao nascer pode ser classificado em: baixo peso ao nascer ( $<2.500\text{g}$ ), o qual pode ser subdividido em muito baixo peso ( $<1.500\text{g}$ ) e extremo baixo peso ( $<1.000\text{g}$ ); peso adequado ( $<4.000\text{g}$ ); e alto peso (ou macrosomia) ( $\geq 4.000\text{g}$ ) (GILL et al., 2013; MARTIN et al., 2011; WHO, 2011). Bebês tanto com alto ou baixo peso, estão em considerável risco de intercorrências perinatais (YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012).

Estudos prévios propõe diversos fatores que influenciam o peso dos recém nascidos ao nascer, tais como a idade gestacional, sexo e a taxa de crescimento intrauterino. O baixo peso ao nascer pode ser causado por parto prematuro e/ou restrição do crescimento intrauterino, enquanto que o alto peso ao nascer é causado pelo excesso de nutrientes transferido da mãe para o bebê (NOURBAKSH et al., 2016).

Os riscos de saúde associados com o peso no nascimento, depende da classificação em que o recém-nascido se encontra. O baixo peso ao nascer está associado à complicações, como hipotermia, hipoglicemia, asfixia perinatal, dificuldade respiratória, anemia, nutrição deficiente, infecção, problemas neurológicos e déficit auditivo (GILL et al., 2013). No outro extremo, o alto peso ao nascer, ou macrosomia fetal, é relacionado ao maior risco de aspiração meconial, fratura umeral e clavicular, hipóxia perinatal, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, cardiomiopatia hipertrófica, taquipnéia transitória, asfixia ao nascimento, taxas mais elevadas de más-formações

congenita e sepse neonatal, lesão de plexo braquial e distorcia de ombros (AMORIM et al., 2009; TOURINHO; REIS, 2013).

O ponto de corte do baixo peso ao nascer (<2.500g) estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é baseado em resultados de observações epidemiológicas, nas quais crianças com peso inferior a 2.500g ao nascer apresentavam risco de mortalidade 20 vezes maior que crianças mais pesadas (UNICEF AND WHO, 2004). De modo geral, estima-se que anualmente, no mundo, 15 à 20% de todos os nascimentos caracterizam-se por conceitos com baixo peso ao nascer, o que equivale a mais de 20 milhões de crianças (WHO, 2014).

O baixo peso ao nascer pode ser consequência do nascimento pré-termo (antes de se completar 37 semanas de gestação - SG) (Tabela 1) ou de crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) (peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional), ou ambos. A restrição do crescimento intrauterino (RCIU), definido como um crescimento fetal mais lento do que o normal, é geralmente o responsável pela PIG. De forma direta ou indireta, o baixo peso ao nascer pode contribuir com 60 a 80% de todas as mortes neonatais (WHO, 2011).

Tabela 1 - Classificação do peso ao nascer e duração da gestação, segundo recomendações da Organização Mundial da Saúde.

---

**Peso ao nascer**

Macrossomia:  $\geq 4.000g$

Peso adequado: 3.000g a 3.999g

Baixo peso:  $< 2.500g$

*Peso muito baixo ao nascer:  $< 1.500g$*

*Peso extremamente baixo ao nascer:  $< 1000g$*

**Duração da gestação**

Pós-termo:  $\geq 42$  SG

A termo: 37 a 42 SG incompletas

Pré-termo:  $< 37$  SG

*Prematuridade moderada: 32 a  $< 37$  SG*

*Prematuridade limítrofe: 28 a  $< 32$  SG*

*Prematuridade extrema:  $< 28$  SG*

---

Fonte: (BLENCOWE et al., 2012; MARTIN et al., 2011; WHO, 2011).

De modo geral, independente de se tratar de uma criança prematura ou com RCIU, ou ambos, o crescimento fetal insuficiente é, provavelmente, resultado de múltiplos fatores e não apenas de uma causa específica (WHO, 2006). Esses fatores podem ser ambientais e ou relacionados à mãe ou à criança, e incluem: multiparidade, primiparidade, estilo de vida (uso de álcool e drogas, tabagismo), complicações durante a gestação (infecções, hipertensão arterial, malformação da placenta, restrição do fluxo sanguíneo na placenta e cordão umbilical), condições socioeconômicas, nível de atividade física materno, nutrição materna, fatores genéticos maternos ou fetais (UNICEF AND WHO, 2004).

O baixo peso ao nascer pode trazer consequências tanto a curto quanto a longo prazo (WHO, 2014). De uma forma geral, nascer com baixo peso é considerado uma desvantagem para a criança, pois ela possui maior risco de atraso no crescimento e desenvolvimento, infecções e morte durante a infância (WHO, 2011). Além disso, já foram encontrados diversas associações entre o baixo peso ao nascer e o aumento de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico, hipertensão, diabetes, dentre outras doenças na vida adulta (SHIELDS; FREATHY; HATTERSLEY, 2010).

A macrossomia fetal é definida como o peso ao nascer maior ou igual a 4.000g independentemente da idade gestacional e de variáveis demográficas, sendo os recém-nascidos classificados como grandes para a idade gestacional (GIG) quando têm o peso acima do percentil 90 em curvas adequadas para sexo e população (AMORIM et al., 2009). A frequência de macrossômicos tem aumentado nas últimas décadas em todo o mundo (AMORIM et al., 2009; SAID; MANJI, 2016), variando entre 3 e 15% das gestações normais (EVAGELIDOU et al., 2006; MADI et al., 2006), 15 a 50% das gestações de pacientes portadoras de diabetes mellitus gestacional (DMG) (AMORIM et al., 2009; DICKSTEIN et al., 2008; SCHMIDT et al., 2001), alcançando 40% nas gestações de diabéticas tipos 1 e 2 (AMORIM et al., 2009).

Um maior risco de macrossomia na DMG é devido principalmente ao aumento da resistência à insulina na mãe, uma vez que uma maior quantidade de glicose sanguínea passa através da placenta para a circulação fetal (KC; SHAKYA; ZHANG, 2015). Como resultado, a hiperglicemia fetal aumenta a produção de insulina do feto que promove o armazenamento da glicose extra como gordura no corpo causando

macrossomia (KC; SHAKYA; ZHANG, 2015; PALATIANOU et al., 2014). No entanto, o mecanismo exato da macrossomia induzida pelo ambiente intrauterino hiperglicêmico da DMG ainda não é totalmente compreendido (SU et al., 2016).

Apesar do aumento das taxas de macrossomia ter sido descrito primeiro em recém-nascidos de mães com DMG ou pré-gestacional, estudos posteriores também relacionaram o risco de macrossomia com outros fatores além da hiperglicemia materna durante a gravidez, tais como sobrepeso/obesidade pré-gestacional, ganho de peso em excesso durante a gravidez, idade avançada na gestação, multiparidade, parto tardio, predisposição genética ou outros fatores étnicos (OGONOWSKI; MIAZGOWSKI, 2015).

A macrossomia está associada com uma elevação substancial no risco de resultados adversos para a saúde tanto das mães quanto dos bebês (TIAN et al., 2015). Além dos resultados a curto prazo (lesão do plexo braquial, hipoglicemia, asfixia, etc), recém-nascidos macrossômicos ou GIG também podem apresentar importantes efeitos a longo prazo, como sequelas neurológicas, obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes mellitus, assim como, alterações do metabolismo antioxidante (AMORIM et al., 2009; TIAN et al., 2015). Ademais, dar à luz a bebês macrossômicos está associado com um maior risco de complicações maternas, incluindo hemorragia, infecção, pré-eclâmpsia, mortalidade perinatal, trabalho de parto prolongado, partos cirúrgicos e lesões perineais (TIAN et al., 2015).

Muitos fatores podem afetar o crescimento fetal, a duração da gestação e, consequentemente, o peso ao nascer (UNICEF AND WHO, 2004). Esses fatores estão relacionados tanto com características do próprio recém-nascido, quanto da mãe, do ambiente ou da genética (ISLAM; ELSAYED, 2015; UNICEF AND WHO, 2004). As condições de saúde e estilo de vida da gestante, antes e durante a gravidez, podem afetar diretamente o feto através de herança genética, alterações hormonais, aporte de nutrientes e oxigênio, dentre outros (ISLAM; ELSAYED, 2015).

### **3.2 Alterações metabólicas durante a gestação**

O metabolismo materno é o principal determinante do ambiente intrauterino e da saúde do feto durante a gravidez (LOWE; KARBAN, 2014). Nesse período ocorrem profundas alterações metabólicas na gestante, seja no metabolismo de carboidratos, gorduras e/ou proteínas (HADDEN; MCLAUGHLIN, 2009), para manter um equilíbrio de nutrientes satisfatório entre a mãe e o bebê (ANGUEIRA et al., 2015). Essas modificações são essenciais para garantir tanto o adequado crescimento e desenvolvimento fetal, e também as necessidades do bebê após o nascimento, quanto para suprir o aumento das demandas fisiológicas da grávida, incluindo a necessidade de um estoque de energia adicional que é requerido para o parto e lactação (BUTTE, 2000; HADDEN; MCLAUGHLIN, 2009; LOWE; KARBAN, 2014).

O início da gravidez pode ser considerado como um estado anabólico na gestante, com um aumento do estoque de gordura e pequeno aumento da sensibilidade à insulina. Dessa forma, os nutrientes são armazenados na fase inicial da gravidez para suprir as demandas do feto e da mãe posteriormente na gestação e lactação (LAIN; CATALANO, 2007). Com o passar do tempo a sensibilidade à insulina cai progressivamente, sendo a fase final da gravidez caracterizada como um estado de catabolismo, com uma diminuição da sensibilidade à insulina (aumento da resistência à insulina) correspondendo à 30-70% do valor antes da gravidez (LAIN; CATALANO, 2007; LOWE; KARBAN, 2014). Para compensar a resistência à insulina, durante a gravidez ocorre um aumento de nutrientes estimulantes de secreção de insulina e, por volta do terceiro trimestre, o nível basal do hormônio geralmente dobra, comparado com os níveis anteriores à gestação (LOWE; KARBAN, 2014). Dessa forma, o aumento da resistência à insulina tem como resultado o aumento da glicemia materna, possibilitando uma maior disponibilidade de substratos para o crescimento fetal (LAIN; CATALANO, 2007).

Concomitante às mudanças na sensibilidade à insulina estão as mudanças nos níveis de glicose, que é a principal fonte de energia metabólica do feto (LOWE; KARBAN, 2014). Os níveis de glicose em jejum caem progressivamente com o avanço da gestação (LAIN; CATALANO, 2007). Os mecanismos por trás da diminuição dos níveis de glicose em jejum são complexos e não muito bem entendidos, mas há uma série de fatores que contribuem para que isso ocorra (LAIN; CATALANO, 2007;

LOWE; KARBAN, 2014). Dentre esses fatores, está o aumento no volume do plasma no início da gestação, o que resulta em uma maior distribuição e um efeito de diluição da glicose (LAIN; CATALANO, 2007; LOWE; KARBAN, 2014). Posteriormente, ocorre uma maior utilização de glicose pela unidade feto-placentária, removendo a glicose da circulação materna (ANGUEIRA et al., 2015). Além disso, apesar da produção de glicose hepática aumentar durante a gravidez, ela não compensa completamente o aumento da utilização de glicose (LOWE; KARBAN, 2014).

O funcionamento normal das células  $\beta$ -pancreáticas é crucial para as adaptações metabólicas maternas na gestação (BUTTE, 2000; HADDEN; MCLAUGHLIN, 2009; LAIN; CATALANO, 2007; LOWE; KARBAN, 2014). O controle glicêmico materno depende do balanço entre secreção de insulina pelas células  $\beta$ -pancreática, *clearance* de insulina, assim como, ação da insulina no fígado, músculos, e gordura materna. Mulheres que não respondem corretamente às mudanças metabólicas da gravidez, incluindo o grande aumento da resistência à insulina, estão em risco de hiperglicemia e os riscos relacionados ao crescimento fetal e adiposidade, além dos riscos à saúde metabólica do feto posteriormente na vida. A compensação inadequada de células  $\beta$  também está relacionado ao futuro risco de desenvolver diabetes tipo 2 na mãe (LOWE; KARBAN, 2014).

Dessa forma, o estudo de variantes genéticas que afetam o metabolismo da gestante é interessante não apenas devido às consequências para o recém-nascido e sua saúde a longo prazo, mas também no que se refere à saúde da mãe (LOWE; KARBAN, 2014).

### **3.3 Polimorfismos genéticos e influência no peso do bebê**

O peso ao nascer é uma característica de origem complexa influenciada por diversos fatores genéticos e ambientais. No que se refere à genética, o crescimento do feto sofre influência direta dos genes fetais e indireta dos genes maternos; estes influenciam o ambiente intrauterino, que, por sua vez, afeta o crescimento fetal (Figura 1) (YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012).

Devido ao grande impacto que o metabolismo da glicose sofre durante a gravidez e principalmente à importância do nível de glicose materna como um fator determinante



do peso do recém-nascido (LOWE; KARBAN, 2014; WEEDON et al., 2006; YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012), genes que alteram a homeostase da glicose são bons candidatos a genes que influenciam o crescimento do feto e, conseqüentemente, o peso ao nascer, pois eles podem modificar a secreção e/ou ação da insulina (FREATHY et al., 2007).

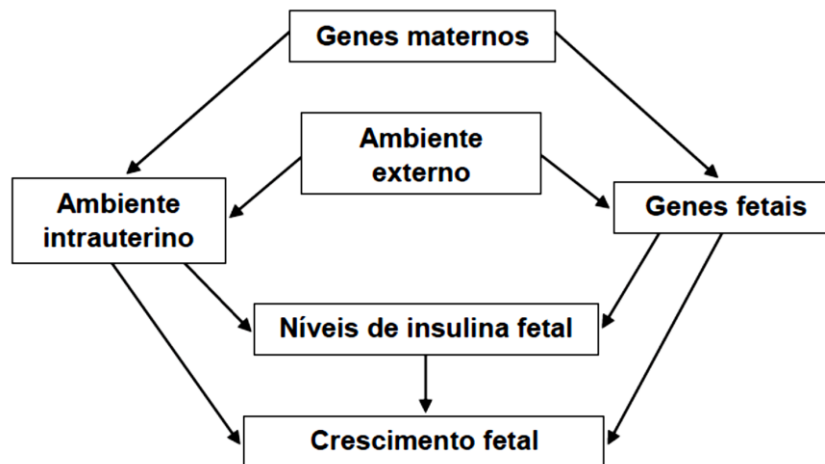


Figura 1 - Fatores ambientais e genéticos influenciando os níveis de insulina e crescimento fetal.

Adaptado de (YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012).

Variações genéticas na mãe que influenciem os níveis de glicose podem modificar o crescimento fetal indiretamente ao alterarem a glicemia materna durante a gravidez que, por sua vez, influencia a secreção da insulina do feto (FREATHY et al., 2007). Uma modificação na secreção de insulina fetal pode alterar o crescimento fetal e, portanto, o peso ao nascer, uma vez que a insulina é um importante fator de crescimento intrauterino (FREATHY et al., 2007; WEEDON et al., 2006).

### **3.3.1 Polimorfismo do gene GCK**

A glicoquinase (GCK) é uma isoenzima hexoquinase (hexoquinase IV) responsável pela primeira reação na via da glicólise, a conversão de glicose em glicose 6-fosfato. Dessa forma, GCK desempenha uma ação central na regulação da secreção da insulina nas células  $\beta$  pancreáticas e no metabolismo de glicose do fígado (FU et al., 2013; MULLER et al., 2014; SHAMMAS et al., 2013).

A GCK é codificada pelo gene *GCK* (MIM#138079) localizado no braço curto do cromossomo 7 (7p13). O gene é composto por 13 éxons que se estendem por aproximadamente 60.900 pares de bases e codificam uma proteína constituída de 465 aminoácidos com um peso molecular de 52.191 Da, que é expressa no pâncreas, fígado, cérebro e células endócrinas do intestino (NCBI - GENE DATABASE A, 2016; NCBI - NUCLEOTIDE DATABASE A, 2016; OSBAK et al., 2009; SHAMMAS et al., 2013).

A enzima possui três isoformas devido a presença de promotores tecido específicos que permitem a transcrição e regulação de diferentes transcritos, o que dá origem à três diferentes tamanhos de éxon 1 (a, b, c) (HALILOGLU et al., 2016; OSBAK et al., 2009). O promotor a montante é funcional no pâncreas e cérebro, enquanto que o promotor a jusante é usado somente no fígado. Dessa forma, os éxons 1b e 1c são expressados no fígado e o éxon 1a nas células  $\beta$  pancreáticas (OSBAK et al., 2009).

A isoforma da enzima glicoquinase das células  $\beta$  pancreáticas é uma enzima chave na regulação da secreção de insulina estimulada pela glicose e é considerada como um sensor de glicose. A isoforma do fígado tem um papel central na regulação da homeostase da glicose e é a principal componente do sistema de detecção hepático de glicose, envolvido na síntese, degradação e armazenamento da glicose (MULLER et al., 2014).

A GCK é considerada um sensor de glicose nas células  $\beta$  pancreáticas e, assim, realiza um importante papel na homeostase da glicose devido a sua cinética, que permite alterar as taxas de fosforilação da glicose nas células  $\beta$  pancreáticas em uma gama de concentrações fisiológicas de glicose (4–15 mmol/l) (HAN et al., 2015; OSBAK et al., 2009). Durante a fase de resistência à insulina na gravidez ocorre um aumento da atividade e níveis da GCK nas células  $\beta$  pancreáticas, o que resulta em uma maior sensibilidade à glicose e consequente elevação do metabolismo dessa, o que gera um aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose mesmo em níveis de glicose mais baixos do que o normal no sangue (ANGUEIRA et al., 2015; SORENSON; BRELJE, 2009).

Mais de 600 mutações no *GCK* já foram descritas (HAN et al., 2015; OSBAK et al., 2009; SANTOS et al., 2010). Mutações inativadoras do *GCK* levam ao

desenvolvimento de diabetes do adulto de início no jovem (*Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY*) e diabetes neonatal, enquanto que mutações ativadoras causam hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente (FU et al., 2013). Além disso, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1799884 (-30G>A), que consiste de uma transição de G (guanina) para A (adenina) na posição -30 do promotor das células  $\beta$  pancreáticas do *GCK*, tem sido associado com o aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2 (HOLMKVIST et al., 2008), diabetes melitus gestacional (HAN et al., 2015; SHAAT et al., 2006), hiperglicemia (ROSE et al., 2005), obesidade (GÓMEZ-ZUMAQUERO et al., 2008), funcionamento deficiente das células  $\beta$  pancreáticas (STONE et al., 1996), além de estar associado com os níveis de glicose em jejum e o peso ao nascer (FREATHY et al., 2010; FU et al., 2013; WEEDON et al., 2005, 2006).

O polimorfismo rs1799884 pode levar a uma diminuição da atividade da *GCK* e ao aumento do limiar da secreção de insulina estimulada pela glicose. Uma vez que essa variante genética está localizada dentro de uma região altamente conservada do promotor do *GCK*, ela pode alterar a regulação da transcrição do gene. Se essa variante reduzir a transcrição do *GCK*, a atividade celular da *GCK* provavelmente irá diminuir e causar uma deficiência na detecção de glicose, secreção de insulina das células  $\beta$  pancreáticas e, por fim, diabetes (HAN et al., 2015).

### **3.3.2 Polimorfismo do gene *TCF7L2***

O gene *TCF7L2* (MIM#602228), localizado no braço longo do cromossomo 10 (10q25.2-25.3), codifica o fator de transcrição 7-tipo 2 (*TCF7L2*). O gene é composto por 19 éxons que se estendem por 224.429 pares de bases e codificam uma proteína de 596 aminoácidos que atua como fator de transcrição (MELO et al., 2015; NCBI - GENE DATABASE B, 2016; NCBI - NUCLEOTIDE DATABASE B, 2016). *TCF7L2* é expresso em diversos tecidos, incluindo o coração, pulmão, cérebro, fígado, rim, placenta, tecido adiposo e células  $\beta$  pancreáticas (POURAHMADI et al., 2015), e está envolvido na diferenciação de adipócitos, na regulação de adipocinas e funções das células  $\beta$  pancreáticas, entre outros (PEREZ-MARTINEZ et al., 2012; WANG et al., 2015).

O TCF7L2, é membro da família de proteínas de grupo de alta mobilidade (HMG - *High Mobility Group*) (HSIAO; LIN, 2016; KANG; XIE; ZHANG, 2013) e interage na via de sinalização Wnt, uma ampla via que promove diversas funções celulares, incluindo proliferação, expansão e diferenciação celular (DANIELE et al., 2015). No núcleo, TCF7L2 forma um heterodímero com a  $\beta$ -catenina para regular a expressão de vários genes alvos da via de sinalização Wnt, como o gene do peptídeo semelhante a glucagon-1 (*Glucagon-like peptide-1, GLP-1*), gene da insulina e aqueles genes que codificam proteínas envolvidas na exocitose dos grânulos secretórios de insulina do pâncreas (KROEF et al., 2016; MELO et al., 2015). Enquanto que a ligação de TCF7L2 à  $\beta$ -catenina ativa a expressão dos genes alvo, na ausência de  $\beta$ -catenina TCF7L2 liga-se à elementos Wnt responsivos para reprimir a transcrição dos genes (XIA et al., 2014). Além disso, a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina afeta o desenvolvimento e funcionamento das células  $\beta$  pancreáticas e, assim, influencia o metabolismo da glicose (KROEF et al., 2016).

Evidências sugerem que TCF7L2 é o principal regulador da produção e processamento de insulina nas ilhotas pancreáticas. TCF7L2 tem um papel central na coordenação da expressão e subsequente processamento de pró-insulina para formação de insulina madura através de diversos genes alvo do TCF7L2 e vias regulatórias a jusante. Além disso, TCF7L2 pode influenciar o *clearance* de insulina hepática, bem como a sensibilidade à insulina periférica ou do corpo inteiro (LIN et al., 2016; ZHOU et al., 2014).

TCF7L2 é um dos genes mais importantes de suscetibilidade a diabetes e suas variantes genéticas conferem o maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 na população europeia (FREATHY et al., 2007; YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012). Além disso, tem uma grande influência no funcionamento das células  $\beta$  e na secreção da insulina (YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012). O fato de TCF7L2 estar envolvido na secreção de insulina faz com que ele seja um forte candidato a gene que influencia o crescimento do feto (SHIELDS; FREATHY; HATTERSLEY, 2010), uma vez que acaba por afetar o metabolismo da glicose.

Estudos em pessoas não-diabéticas apontam que os alelos de risco do TCF7L2 estão associados com a redução da secreção de insulina, o que afeta a glicose em jejum indiretamente (SHIELDS; FREATHY; HATTERSLEY, 2010). O SNP rs7903146,

localizado no íntron 3 do *TCF7L2*, consiste de uma transição de C (citosina) para T (timina) (HSIAO; LIN, 2016). O alelo de risco T está associado com uma redução do funcionamento das células  $\beta$ , aumento da glicose em jejum e diabetes tipo 2, além de também estar relacionado com o peso do bebê ao nascer quando presente na mãe (FREATHY et al., 2007, 2010).

O fato do SNP rs7903146 estar localizado em uma região intrônica faz com que o possível mecanismo pelo qual ele regule a secreção de insulina seja pela alteração dos níveis de expressão do *TCF7L2* (XAVIER et al., 2009). Um estudo de Lyssenko e colaboradores sugere que nos portadores do alelo de risco T, os níveis de expressão do *TCF7L2* estão aumentados nas ilhotas pancreáticas e que há uma secreção de insulina diminuída, indicando que a expressão excessiva de *TCF7L2* pode estar relacionada com os defeitos na secreção de insulina previamente relatados. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual as alterações na expressão de *TCF7L2* estão relacionadas à secreção de insulina deficiente ainda não está completamente elucidado (LYSSENKO et al., 2007; XAVIER et al., 2009).

### **3.3.3 Polimorfismo do gene *LEPR***

A leptina é um hormônio peptídico descoberto em 1994, constituído de 167 aminoácidos e peso molecular de aproximadamente 16.000 Da (FRÜHBECK, 2006; ZHANG et al., 1994). Muitos a chamam de hormônio da obesidade (ETEMAD et al., 2013), uma vez que é produzido e secretado na corrente sanguínea principalmente pelos adipócitos brancos presentes no tecido adiposo, o que faz com que geralmente se correlacione as concentrações de leptina circulante com o índice de massa corporal (IMC) e a quantidade total de gordura corporal (FRÜHBECK, 2006). No entanto, a leptina também pode ser encontrada na placenta, nas glândulas mamárias, ovário, músculo esqueléticos, estômago e glândula pituitária, que são capazes de produzi-la em pequenas quantidades sob determinadas circunstâncias (FERNÁNDEZ-FORMOSO et al., 2015; FRÜHBECK, 2006).

A leptina tem uma importante função no controle de ingestão de comida, gasto de energia, metabolismo e peso corporal (FRÜHBECK, 2006; MARROQUÍ et al., 2012). Além disso, o hormônio participa de uma ampla variedade de funções biológicas

(MOHARANA et al., 2014; PEELMAN et al., 2014), incluindo imunidade inata e adaptativa (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012), reprodução e desenvolvimento fetal (HAUSMAN; BARB; LENTS, 2012), formação óssea (MOTYL; ROSEN, 2012), dentre outras.

Uma vez liberada na circulação, a leptina tem efeitos centrais e periféricos. No hipotálamo, a leptina atua nas células especializadas do hipotálamo ao inibir vias anabólicas e ativar vias catabólicas, além de inibir o apetite e estimular o gasto energético. Na periferia, a leptina aumenta o metabolismo basal, influencia funções reprodutivas, regula funções das células pancreáticas e secreção de insulina, além de ser pró-angiogênica para células endoteliais, regular hematopoiese da medula óssea e afetar a geração de células T pelo timo e diferenciação de células T auxiliares 1 (TH1) nos linfonodos (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012).

Entre outras funções, a leptina também modula a homeostase da glicose por meio de ações centrais e periféricas. Apesar de ser relatado que o hormônio afeta o equilíbrio da glicose sobretudo através de ações centrais no hipotálamo, atuações periféricas também estão envolvidas. A leptina atua em diversos órgãos periféricos como músculos, tecido adiposo e fígado, além das células  $\beta$  pancreáticas, que também são um importante alvo regulado pelo hormônio e participam nesse processo de homeostase da glicose. A leptina é uma importante reguladora das funções das células  $\beta$  pancreáticas em diferentes níveis, incluindo a expressão de genes, secreção de insulina, apoptose e crescimento celular (MARROQUÍ et al., 2012).

A atuação da leptina ocorre através do seu receptor que encontra-se amplamente distribuído entre diversos tecidos (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012). Sua descoberta aconteceu em 1995, logo depois da leptina ter sido identificada (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012; TARTAGLIA et al., 1995). O gene do receptor da leptina (*LEPR*) (MIM#601007) está localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p31.3) e é composto por 24 éxons que se estendem por aproximadamente 227.995 pares de base (NCBI - GENE DATABASE C, 2016; NCBI - NUCLEOTIDE DATABASE C, 2016). O receptor da leptina (*LEPR*) é membro da família de classe 1 do receptor de citocina (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012). Como resultado de *splicing* alternativo, *LEPR* apresenta seis isoformas (*LEPR-a*, *LEPR-b*, *LEPR-c*, *LEPR-d*, *LEPR-e* e *LEPR-f*) que possuem um domínio extracelular

comum, mas variam em diferentes comprimentos de domínios citoplasmáticos (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012; MARROQUÍ et al., 2012).

Dentre todas as isoformas do LEPR, apenas a isoforma de comprimento completa (LEPR-b), formada por 1162 aminoácidos, é capaz de transduzir os sinais de ativação para o interior da célula, uma vez que a sua região citoplasmática contém vários motivos necessários para a transdução do sinal (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012; ZABEAU; PEELMAN; TAVERNIER, 2015). As outras isoformas de LEPR não possuem alguns ou todos os motivos e as suas funções ainda não estão claras. Alguns dados sugerem que eles podem estar envolvidos no transporte de leptina através da barreira sangue-cérebro ou na sua degradação (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012). Nenhuma das isoformas do LEPR contém atividade enzimática intrínseca e, dessa forma, utiliza Janus cinase (JAK) para a sinalização intracelular (PEELMAN et al., 2014; ZHOU; RUI, 2014). Assim, LEPR-b sinaliza através da via JAK/STAT (*Janus kinase signal transducers and activators of transcription*) para influenciar a transcrição de genes alvo (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012). LEPR-b é expresso pelo hipotálamo, células endoteliais, células  $\beta$  pancreáticas, ovário, células T e B, entre outros (CARBONE; ROCCA; MATARESE, 2012).

Vários estudos mostram que polimorfismos no *LEPR* estão associados com resistência à insulina (CHIU et al., 2004), obesidade (FURUSAWA et al., 2010), peso ao nascer (SOUREN et al., 2008), diabetes mellitus tipo 2 (YANG, M. M. et al., 2016), entre outros. Um dos polimorfismo mais estudado é o rs1137101 (Gln223Arg), localizado no éxon 6, que codifica o domínio extracelular de LEPR (DOMÍNGUEZ-REYES et al., 2015). Esse SNP consiste da transição de A (adenina) para G (guanina) no nucleotídeo 668 do *LEPR*, o que resulta na mudança do aminoácido glutamina para arginina no códon 223 (DOMÍNGUEZ-REYES et al., 2015). Uma vez que ocorre a mudança de aminoácido na região extracelular do LEPR, o polimorfismo pode alterar características funcionais do receptor e afetar a ligação da leptina ao LEPR (DOMÍNGUEZ-REYES et al., 2015; QUINTON et al., 2001). O alelo G do rs1137101 foi associado com o aumento dos níveis de leptina e insulina, adiposidade, porcentagem de massa gorda e IMC (ENNS; TAYLOR; ZAHRAKKA, 2011; MURUGESAN et al., 2010).

Em gestantes, devido ao aumento da massa de gordura e a presença da placenta, que também é uma fonte de leptina, as concentrações maternas do hormônio aumentam de 2 a 3 vezes em relação aos níveis do estado não gravídico, com o pico aproximadamente na 28ª semana de gestação (YANG, M. et al., 2016). Uma vez que a leptina está envolvida na regulação do IMC e na homeostase da glicose, a sinalização através do seu receptor pode desempenhar uma função na regulação do peso corporal materno durante a gravidez e do crescimento do feto, e, assim, afetar o peso ao nascer (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012; RAND et al., 2001).

### **3.4 Fatores ambientais e influência no peso do bebê**

#### **3.4.1 Estado nutricional materno**

O estado nutricional e o consumo alimentar da gestante estão entre os principais fatores ambientais de risco obstétrico, uma vez que afeta não apenas diretamente o estado de saúde da mãe, mas também pode ter impactos negativos no desenvolvimento fetal e peso no nascimento (BRITTO et al., 2013; WHO, 2004). O período gestacional é uma fase na qual as exigências nutricionais são elevadas em comparação ao período pré-gestacional, visando permitir os ajustes fisiológicos no organismo materno e o desenvolvimento fetal (ACCIOLY, 2009). Um aporte inadequado de nutrientes nesse período, tanto insuficiente quanto excessivo, pode alterar o desenvolvimento intrauterino fetal e, como consequência, têm-se recém-nascidos com peso de nascimento inadequado (TOURINHO; REIS, 2013).

#### **3.4.2 Tabagismo**

O tabagismo durante a gestação é um dos fatores ambientais mais críticos que pode ser evitado e que afeta não só a saúde materna, mas também o ambiente intrauterino (ZHENG et al., 2016). Diversos produtos químicos presentes no tabaco passam da mãe para o feto através da placenta, sendo a nicotina, um dos principais componentes, presente na placenta em uma concentração 15% maior do que no



sangue materno (ANDRIANI; KUO, 2014). O tabagismo materno está associado com efeitos imediatos sobre o fluxo sanguíneo placentário e oxigenação fetal, além de várias consequências adversas à saúde tanto do feto em desenvolvimento quanto da mãe, incluindo abortos induzidos por tabaco, morte fetal, deslocamento prematuro da placenta, parto pré-maturo, bem como a mortalidade e morbidade infantil (FERNANDES et al., 2015; LANGE et al., 2015). Além disso, o tabaco tem efeitos no crescimento fetal, com reduções no peso ao nascer, comprimento e perímetro cefálico, sendo que o consumo moderado a pesado é responsável por uma média de redução do peso ao nascer entre 90 a 200 gramas em bebês de mães que fumaram durante a gravidez (KAYEMBA-KAY'S et al., 2008).

#### ***3.4.3 Ingestão de bebidas alcoólicas***

O álcool é uma substância teratogênica e, dessa forma, o seu consumo durante a gravidez pode causar inúmeras complicações para a saúde do feto em desenvolvimento (LANGE et al., 2015). O consumo leve a moderado de álcool na gravidez está relacionado com o aborto, morte fetal, restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, baixo peso ao nascer, pequenos para a idade gestacional e defeitos no nascimento, incluindo a síndrome alcoólica fetal que está associada com uma gama de defeitos físicos, cognitivos, comportamentais, emocionais, além de anomalias congênitas, como malformações e displasia cardíaca, esquelética, renal, ocular, auditiva, dentre outros (HENDERSON; KESMODEL; GRAY, 2007; LANGE et al., 2015; PATRA et al., 2011). Além disso, as mães que consomem uma ou mais bebidas por semana possuem uma chance aumentada em 5,5 vezes de também fumarem durante a gravidez, o que acentua os malefícios para o feto (MARTIN et al., 2008).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho de estudo**

Foi realizado um delineamento de coorte prospectivo a partir de mulheres gestantes inscritas no serviço público de saúde pré-natal do município de Santo Antônio de Jesus, no estado da Bahia, no período de agosto de 2013 a setembro de 2015.

### **4.2 População de estudo**

As mulheres investigadas integravam a coorte de gestantes do Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil (NISAMI). A coorte do NISAMI acompanhou mulheres durante a gestação e no período pós-parto, entre os anos de 2009 e 2016, com a finalidade de investigar os fatores determinantes da saúde materno-infantil na zona urbana de Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. No presente estudo, participaram apenas as gestantes da coorte do NISAMI que concluíram a primeira etapa da coleta de dados, entre agosto de 2013 e dezembro de 2014, e que aceitaram realizar as avaliações adicionais de estimativa do consumo alimentar e a coleta sanguínea.

Foram incluídas as gestantes clinicamente saudáveis, residentes e domiciliadas na zona urbana de Santo Antônio de Jesus, inscritas no serviço público de saúde pré-natal da cidade, com dezoito anos ou mais de idade e idade gestacional menor ou igual a 34 semanas no momento da primeira entrevista. As excluídas eram mulheres com gestação múltipla, HIV positivas, com doenças contagiosas, imunológicas e metabólicas, gestantes que consumiam dieta VEGAN (não consumiam nenhum alimento de origem animal), além daquelas que sofreram aborto durante o acompanhamento da coorte.

### **4.3 Coleta de dados**

Anterior à coleta de dados, foi realizado um estudo piloto para calibragem dos instrumentos e equipamentos, e treinamento dos entrevistadores do NISAMI. O

hospital-maternidade da cidade recebeu, por meio de doação do NISAMI, as balanças pediátricas utilizadas nas aferições de peso ao nascer. As equipes de saúde do hospital-maternidade também passaram por treinamento, coordenado pelo NISAMI, para padronização das aferições realizadas na criança ao nascer, conforme as recomendações vigentes.

A coleta de dados do estudo foi conduzida entre agosto de 2013 e setembro de 2015, e ocorreu em duas etapas: durante a gestação e após o parto. Na primeira etapa, entre agosto de 2013 e dezembro de 2014, entrevistas padronizadas foram conduzidas com as gestantes por entrevistadores treinados na rede de atenção básica de saúde por meio da aplicação de questionários (APÊNDICE A). Foram obtidas informações sócio-demográficas, de saúde e obstétricas das gestantes, e agendadas as datas da coleta sanguínea. A coleta sanguínea foi realizada por profissional capacitado em um laboratório de análises clínicas da cidade, onde também foram avaliados o peso, a estatura e o consumo alimentar da gestante. Na segunda etapa, entre setembro de 2013 e setembro de 2015, os dados das crianças ao nascer foram coletados no Departamento de Vigilância Epidemiológica (VIEP) da Secretaria Municipal de Saúde. Visitas domiciliares foram realizadas ao final do estudo para aquelas gestantes cujos dados dos desfechos gestacionais não foram encontrados no VIEP.

#### **4.4 Avaliação antropométrica e cálculo da idade gestacional**

O peso pré-gestacional foi autorreferido pelas gestantes durante a aplicação do questionário sociodemográfico e de saúde. O peso e a estatura foram aferidos em triplicata durante o período de espera ou após a coleta sanguínea, ainda em jejum, segundo protocolos recomendados por Jelliffe (1968). O IMC foi obtido por meio da fórmula:  $\text{peso}/\text{estatura}^2$ , utilizando-se as médias dos valores de peso e estatura.

Para a estimativa do peso, foi utilizada balança eletrônica portátil da marca Marte®, modelo LC200PS, com capacidade de 200 kg e sensibilidade de 0,05 kg, e, para a estatura, o estadiômetro portátil da marca Sanny®, fixado à parede, com capacidade de 210 cm e precisão de 0,1cm.

A idade gestacional foi calculada pela diferença do tempo transcorrido entre a data da coleta sanguínea e a data da última menstruação, considerando o primeiro dia da última menstruação como início da gestação. A idade gestacional foi confirmada pelo exame de ultrassonografia, quando presente.

#### 4.5 Coleta sanguínea

O sangue das gestantes foram coletados em tubos Vacutainer® contendo EDTA. Foram colhidos 8 mL de sangue venoso e realizada centrifugação a 2500 rpm por 15 minutos. O *buffy coat*, utilizado na extração do DNA genômico, foi coletado por meio de pipetagem e refrigerado a uma temperatura de 0 a 5°C até o momento das análises, respeitando o prazo máximo de 72h de armazenamento.

#### 4.6 Análise molecular

##### 4.6.1 Seleção dos SNPs

Os genes e SNPs investigados estão, de acordo com a literatura, relacionados com o metabolismo da glicose e/ou peso ao nascer (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012; FREATHY et al., 2007, 2010; RAND et al., 2001; WEEDON et al., 2005, 2006; YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012). Foram selecionados para análise os SNPs rs1799884, rs7903146 e rs1137101, localizados nos genes *GCK*, *TCF7L2* e *LEPR*, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos polimorfismos dos genes *GCK*, *TCF7L2* e *LEPR*.

SNP	Gene	Localização cromossômica do gene	Localização gênica do SNP (pb)*	Alelos (A/a)**
rs1799884	<i>GCK</i>	7p13	4955	G/A
rs7903146	<i>TCF7L2</i>	10q25.2-25.3	53341	C/T
rs1137101	<i>LEPR</i>	1p31.3	177266	A/G

\* Posição foi obtida no *National Center for Biotechnology* (NCBI - DBSNP, 2016).

\*\* A= alelo selvagem; a= alelo variante.

#### **4.6.2 Extração de DNA genômico**

O DNA genômico foi extraído a partir do *buffy coat*, no Laboratório de Genética Humana da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Foi utilizado o kit de extração da Qiagen®, *FlexiGene DNA Kit* (250), de acordo com as instruções recomendadas pelo fabricante. Após extração do DNA, as amostras foram armazenadas a -20°C até o momento da genotipagem.

#### **4.6.3 Determinação da concentração e pureza das amostras de DNA**

Após extração do DNA genômico, as etapas seguintes de análise molecular foram realizadas no Núcleo de Genética Humana e Molecular da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Para determinar a concentração e a pureza do DNA genômico, foi utilizado o equipamento Thermo Scientific NanoDrop™ 2000 Micro-volume Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, EUA). A pureza da amostra foi observada pelos valores de absorbância a 280nm e a 230nm.

#### **4.6.4 Genotipagem**

A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em Tempo Real, utilizando ensaios TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) e o equipamento de PCR em tempo real Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA).

Para a reação de genotipagem, foram preparadas alíquotas de DNA genômico com concentração de 30 ng/μL, a partir da diluição com água ultrapura das amostras concentradas. Foram utilizados os seguintes reagentes para cada reação de PCR: TaqMan® Genotyping Master Mix 2X (solução contendo a enzima TaqDNA Polimerase, deoxinucleotídeos e tampão com MgCl<sub>2</sub>), TaqMan® SNP Genotyping Assay 40X (solução de primers e sondas pré-desenhadas e validados), água ultrapura e amostra/controle, conforme instruções do fabricante (Tabela 3). O controle de qualidade do padrão de genotipagem incluiu controles negativos e positivos em cada

reação. O controle negativo consistiu de água ultrapura para verificar possíveis contaminações na reação. Os controles positivos consistiram de amostras de DNA de genótipo conhecido e que correspondem à cada uma das três possibilidades de genótipos (homozigoto selvagem, heterozigoto e homozigoto variante) dos polimorfismos. As condições de termociclagem utilizadas nas reações estão de acordo com as indicadas pelo fabricante dos ensaios TaqMan® (Tabela 4).

Todas as amostras foram genotipadas utilizando a discriminação alélica do *Software* 7500 versão 2.0.6 do equipamento de PCR em tempo real Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), conforme apresentado na Figura 2.

Tabela 3 - Composição das reações de genotipagem utilizando ensaios TaqMan®.

Reagente	Quantidade
Água ultrapura	6,125 µL
TaqMan® Genotyping Master Mix 2X	7,5 µL
TaqMan® SNP Genotyping Assay 40X	0,375 µL
Amostra*/ controle**	1 µL
<b>Total</b>	<b>15 µL</b>

\*Amostra de DNA de genótipo desconhecido [30ng/µL].

\*\* Controle negativo: água ultrapura; Controles positivos: amostras de DNA de genótipo conhecido (homozigoto selvagem, heterozigoto e homozigoto variante) [30ng/µL].

Tabela 4 - Condições de termociclagem das reações de genotipagem utilizando ensaios TaqMan®.

Etapas	Temperatura	Duração	Ciclos
Ativação enzimática (AmpliTaQGold®)	95°C	10 minutos	Manter (Hold)
Desnaturação	95°C	15 segundos	40
Anelamento / Extensão	60°C	1 minuto	40

#### 4.7 Desfechos gestacionais

Os dados das crianças ao nascer foram coletados no período de setembro de 2013 a setembro de 2015 no Departamento de Vigilância Epidemiológica (VIEP) da

Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Santo Antônio de Jesus, no estado da Bahia, Brasil. Foram obtidos dados sobre o peso ao nascer e a data de nascimento das crianças para cálculo da duração da gestação. A duração da gestação foi estimada pelo tempo transcorrido entre o início da gestação e o parto. Para o cálculo, foi considerada a diferença entre a data de nascimento da criança e a data da última menstruação da gestante.

#### **4.8 Análise estatística**

Os dados foram digitados no programa Epidata e analisados no *software* Stata versão 14. Análise de variância (ANOVA *One Way*) e Teste de Bonferroni foram utilizados para comparar as médias de peso ao nascer, IMC materno pré gestacional e idade gestacional, segundo os genótipos de cada polimorfismo. Teste chi-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a relação entre as variáveis categóricas (hábito materno de fumar e de beber, sexo do bebê, classificação do peso ao nascer e classificação da idade gestacional) e os genótipos dos polimorfismos. Análise de regressão linear múltipla foi realizada para verificar a influência dos polimorfismos no peso do bebê, levando em consideração o sexo do bebê, se a mãe fuma, IMC materno pré-gestacional e a idade gestacional. A distribuição dos genótipos foi testada para o equilíbrio de Hardy-Weinberg utilizando-se o *software* Arlequin versão 3.5.2.2. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes para todas as análises.

#### **4.9 Aspectos éticos**

O presente estudo é uma continuação do projeto de pesquisa intitulado “Influência dos polimorfismos dos genes *FADS* no perfil materno de ácidos graxos de cadeia longa e no resultado obstétrico”, sob responsabilidade da pesquisadora Gisele Queiroz Carvalho. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, número do parecer: 241.225 de 09/04/2013 (ANEXO 1). Os propósitos do estudo e sua metodologia foram explicados às gestantes, inclusive o compromisso de confidencialidade dos dados.

Somente após a concordância explícita e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) pelas gestantes foi dada continuidade à entrevista.



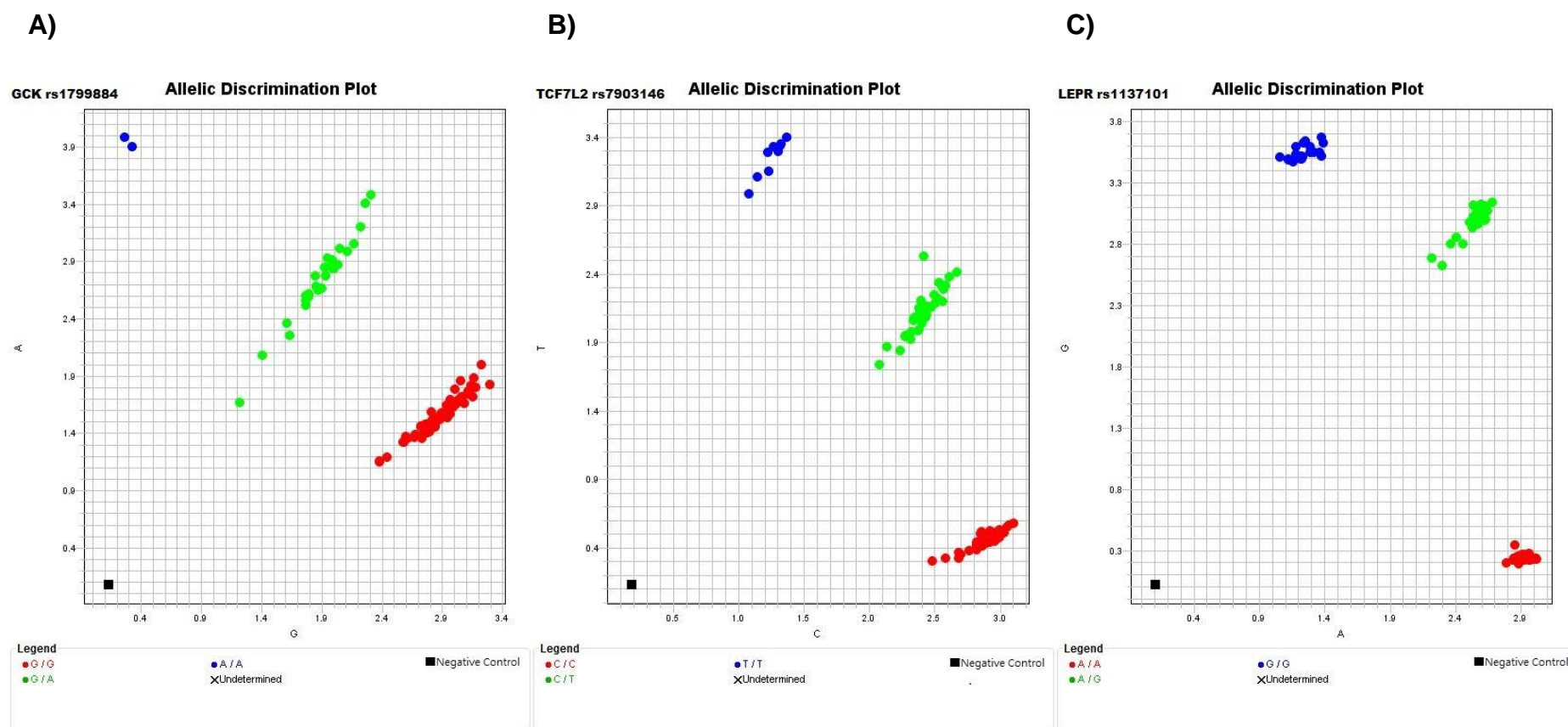


Figura 2 - Discriminação alélica dos polimorfismos A) *GCK* rs1799884, B) *TCF7L2* rs7903146 e C) *LEPR* rs1137101 no *Software* 7500 v.2.0.6.

*Vermelho= amostras homozigotas selvagem; Verde= amostras heterozigotas; Azul= amostras homozigotas variante.*

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características das amostras

Conforme detalhado na Tabela 5, a amostra final do presente estudo consistiu de 250 gestantes, com média de idade de 27,24 ( $\pm 6,01$ ) anos, sendo 210 (84%) negras ou pardas. Dentre as diversas características descritas nessa tabela, estão os aspectos clínicos, antropométricos e hábitos de vida da mãe, além de características do bebê ao nascer, como peso, idade gestacional e sexo. A média de peso do bebê ao nascer foi de 3.324 ( $\pm 494,60$ ) gramas e a média da idade gestacional de 38,59 ( $\pm 1,96$ ) semanas, sendo 53,6% (n= 134) dos bebês correspondentes ao sexo feminino.

### 5.2 Frequência alélica e genotípica

Todas as 250 amostras foram genotipadas com sucesso. Os SNPs *GCK* rs1799884, *TCF7L2* rs7903146 e o *LEPR* rs1137101, apresentaram o alelo variante com uma frequência de 18%, 26,6% e 46,4%, respectivamente. A frequência do homozigoto variante foi de 3,20% para o polimorfismo *GCK* rs1799884; 7,2% para o *TCF7L2* rs7903146; e 23,2% para o *LEPR* rs1137101. A distribuição dos genótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ), conforme apresentado na Tabela 6.

### 5.3 Associação entre as características da mãe e do bebê com o genótipo materno

Os resultados dos genótipos dos três polimorfismos maternos foram relacionados com os seguintes resultados obstétricos e parâmetros clínicos, antropométricos e hábitos de vida da mãe: IMC materno pré-gestacional, consumo de tabaco e de álcool durante a gravidez, peso do bebê ao nascer, idade gestacional e sexo do bebê, conforme mostrado na Tabela 7. Observou-se associação entre os genótipos maternos do polimorfismo *LEPR* rs1137101 e idade gestacional ( $p < 0,05$ ). Esse polimorfismo também se associou com a ingestão de bebida alcoólica ( $p < 0,05$ ).

Conforme apresentado na Tabela 8, os genótipos de cada um dos três polimorfismos maternos foram associados com a classificação do peso do bebê ao nascer (baixo peso, peso insuficiente, peso adequado, e excesso de peso), mas nenhum resultado foi estatisticamente significativo ( $p>0,05$ ).

Associação entre os genótipos dos três polimorfismos maternos e a classificação da idade gestacional (pré-termo, a termo, pós-termo) também foi realizada (Tabela 9), mas não foi encontrado resultado estatístico significativo ( $p>0,05$ ).

Análise de regressão linear múltipla foi realizada para verificar a influência dos polimorfismos maternos no peso do bebê, levando em consideração o sexo do bebê, idade gestacional, IMC materno pré-gestacional e o hábito de fumar da gestante, conforme apresentado na Tabela 10. Foi encontrada associação significativa ( $p<0,05$ ) entre o peso do bebê e as variáveis sexo, IMC materno e idade gestacional para todos os três polimorfismos.

Tabela 5 - Características gerais das amostras (mãe/bebê) utilizadas no estudo (N=250).

Características	Valor
<b>Mãe</b>	
Idade (anos)	27,24 ± 6,01
Média de peso (Kg)	67,17 ± 12,82
Média de altura (m)	1,61 ± 0,06
Média do IMC pré-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	24,17 ± 4,90
Tabagismo – sim : não	15 (6%) : 235 (94%)
Consumo de bebida alcoólica – sim : não	61 (24,4%) : 189 (75,6%)
Cor – negra : parda : branca : outros	105 (42%) : 105 (42%) : 25 (10%) : 15 (6%)
<b>Bebê</b>	
Sexo – feminino : masculino	134 (53,6%) : 116 (46,4%)
Média da idade gestacional (semanas)	38,59 ± 1,96
Média do peso ao nascer (gramas)	3.324 ± 494,60

N= número total de sujeitos analisados; ± SD= Standard Deviation.

Tabela 6 - Frequência alélica e genotípica dos três polimorfismos na população estudada.

SNP	N	Alelos		Genótipos			HWE
		A	a	AA	Aa	aa	p
<i>GCK</i> rs1799884	250	G	A	GG	GA	AA	1,000
		410 (82%)	90 (18%)	168 (67,20%)	74 (29,60%)	8 (3,20%)	
<i>TCF7L2</i> rs7903146	250	C	T	CC	CT	TT	0,872
		367 (73,4%)	133 (26,6%)	135 (54%)	97 (38,80%)	18 (7,20%)	
<i>LEPR</i> rs1137101	250	A	G	AA	AG	GG	0,309
		268 (53,6%)	232 (46,4%)	76 (30,40%)	116 (46,40%)	58 (23,20%)	

A= alelo selvagem; a= alelo variante; N= número total de sujeitos analisados; AA= homozigoto selvagem; Aa= heterozigoto; aa= homozigoto variante; HWE= Equilíbrio de Hardy Weinberg.

Tabela 7 – Relação dos genótipos maternos com os resultados obstétricos e características clínicas, antropométricas e hábitos de vida das gestantes.

Características	Genótipos											
	GCK rs1799884			p	TCF7L2 rs7903146			p	LEPR rs1137101			p
	GG	GA	AA		CC	CT	TT		AA	AG	GG	
Média do peso ao nascer – gramas (S.D.)	3332 (462)	3325 (555)	3148 (596)	0,134	3297 (479)	3363 (511)	3314 (524)	0.750	3387 (537)	3309 (465)	3270 (492)	0,386
Média da idade gestacional – semanas (S.D.)	38,64 (1,89)	38,47 (2,13)	38,75 (1,75)	0,443	38,58 (2,04)	38,65 (1,90)	38,33 (1,53)	0,302	38,80 <sup>a</sup> (1,60)	38,39 <sup>b</sup> (2,08)	38,72 <sup>a</sup> (2,09)	<b>0,037<sup>1</sup></b>
Média IMC materno* – Kg/m² (S.D.)	24,47 (4,89)	23,49 (4,86)	24,17 (5,24)	0,964	23,95 (5,15)	24,14 (4,42)	25,97 (5,24)	0,264	23,95 (4,39)	24,74 (5,28)	23,32 (4,62)	0,184
Sexo do bebê – n feminino (%)	86 (51,19)	46 (62,16)	2 (25)	0,074	72 (53,33)	51 (52,58)	11 (61,11)	0,797	39 (51,32)	59 (50,86)	36 (62,07)	0,336
Hábito de fumar** – n (%)	11 (6,55)	4 (5,41)	0	0,724	9 (6,67)	5 (5,15)	1 (5,56)	0,889	5 (6,58)	5 (4,31)	5 (8,62)	0,512
Ingestão de bebida alcoólica** – n (%)	43 (25,60)	15 (20,27)	3 (37,50)	0,459	40 (29,63)	19 (19,59)	2 (11,11)	0,084	10 (13,16)	39 (33,62)	12 (20,69)	<b>0,004</b>
Total n (%) N = 250	<b>168 (100)</b>	<b>74 (100)</b>	<b>8 (100)</b>		<b>153 (100)</b>	<b>97 (100)</b>	<b>18 (100)</b>		<b>76 (100)</b>	<b>116 (100)</b>	<b>58 (100)</b>	

IMC= Índice de massa corpórea; S.D.= *Standard deviation*; N= número total de sujeitos avaliados no estudo; n= número de sujeitos observados para determinada característica; \*Pré-gestacional; \*\*Durante a gravidez.

<sup>1</sup> ANOVA *One Way*. Médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente pelo Teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ).

Tabela 8 – Associação dos genótipos maternos com a classificação do peso do bebê ao nascer.

Classificação	Genótipos											Total n (%)	
	GCK rs1799884			p	TCF7L2 rs7903146			p	LEPR rs1137101				p
	GG	GA	AA	0,446	CC	CT	TT	0,878	AA	AG	GG		0,342
Baixo peso* n (%)	6 (3,57)	4 (5,41)	1 (12,50)		7 (5,19)	3 (3,09)	1 (5,56)		2 (2,63)	3 (2,59)	6 (10,34)		11 (4,40)
Peso insuficiente** n (%)	31 (18,45)	15 (20,27)	3 (37,50)		28 (20,74)	18 (18,56)	3 (16,67)		15 (19,74)	24 (20,69)	10 (17,24)		49 (19,60)
Peso adequado*** n (%)	120 (71,43)	47 (63,51)	4 (50,00)		92 (68,15)	66 (68,04)	13 (72,22)		52 (68,42)	81 (69,83)	38 (65,52)		171 (68,40)
Excesso de peso**** n (%)	11 (6,55)	8 (10,81)	0		8 (5,93)	10 (10,31)	1 (5,56)		7 (9,21)	8 (6,90)	4 (6,90)		19 (7,60)
Total n (%)	168 (100)	74 (100)	8 (100)		153 (100)	97 (100)	18 (100)		76 (100)	116 (100)	58 (100)		N= 250 (100)

N= número total de sujeitos avaliados no estudo; n= número de sujeitos observados para determinada característica; \*Baixo peso= <2.500g; \*\*Peso insuficiente= 2.500 a 2.999g; \*\*\*Peso adequado= 3.000 a 3.999g; \*\*\*\*Excesso de peso= ≥ 4.000g.

Tabela 9 - Associação dos genótipos maternos com a classificação da idade gestacional.

Classificação	Genótipos											Total n (%)	
	GCK rs1799884			p	TCF7L2 rs7903146			p	LEPR rs1137101				p
	GG	GA	AA		CC	CT	TT		AA	AG	GG		
				0,440				0,503				0,473	
Pré-termo* n (%)	20 (11,90)	12 (16,22)	1 (12,50)		19 (14,07)	10 (10,31)	4 (22,22)		7 (9,21)	17 (14,66)	9 (15,52)		33 (13,20)
A termo** n (%)	141 (83,93)	61 (82,43)	6 (75,00)		112 (82,96)	82 (84,54)	14 (77,78)		68 (89,47)	94 (81,03)	46 (79,31)		208 (83,20)
Pós-termo*** n (%)	7 (4,17)	1 (1,35)	1 (12,50)		4 (2,96)	5 (5,15)	0		1 (1,32)	5 (4,31)	3 (5,17)		9 (3,60)
Total n (%)	168 (100)	74 (100)	8 (100)		135 (100)	97 (100)	18 (100)		76 (100)	116 (100)	58 (100)		N = 250 (100)

N= número total de sujeitos avaliados no estudo; n= número de sujeitos observados para determinada característica; \*Pré-termo= <37 semanas gestacionais;

\*\*A termo= 37 a 42 semanas gestacionais; \*\*\*Pós-termo= ≥ 42 semanas gestacionais.

Tabela 10 - Análise de regressão linear múltipla dos polimorfismos maternos dos genes *GCK*, *TCF7L2* e *LEPR* e a influência no peso do bebê ao nascer, considerando os resultados obstétricos e aspectos clínicos, antropométricos e hábitos de vida da gestante.

	Peso ao nascer	
	Coeficiente B (95% CI)	p
<b><i>GCK</i> rs1799884</b>	-6,66 (-111,50; 98,17)	0,9
Sexo do bebê	-118,53 (-302,57; -74,48)	<b>0,001</b>
Idade gestacional	58,23 (28,87; 87,58)	<b>&lt;0,001</b>
IMC materno*	30,27 (18,57; 41,96)	<b>&lt;0,001</b>
Hábito de Fumar	6,22 (-236,19; 248,64)	0,96
<b><i>TCF7L2</i> rs7903146</b>	21,70 (-68,96; 112,37)	0,638
Sexo do bebê	-189,22 (-303,16; -75,27)	<b>0,001</b>
Idade gestacional	58,31 (28,97; 87,65)	<b>&lt;0,001</b>
IMC materno*	30,10 (18,40; 41,79)	<b>&lt;0,001</b>
Hábito de fumar	8,62 (-233,66; 250,91)	0,944
<b><i>LEPR</i> rs1137101</b>	-39,48 (-117,40; 38,43)	0,319
Sexo do bebê	-184,38 (-298,46; -70,30)	<b>0,02</b>
Idade gestacional	57,85 (28,55; 87,15)	<b>&lt;0,001</b>
IMC materno*	30,06 (18,41; 41,71)	<b>&lt;0,001</b>
Hábito de fumar	10,45 (-231,43; 252,35)	0,932

\*Pré-gestacional



## 6 DISCUSSÃO

O peso do bebê ao nascer é considerado um aspecto muito importante para a saúde do indivíduo ao longo de sua vida, uma vez que está intimamente relacionado com o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta (MELO et al., 2007; UNICEF AND WHO, 2004). Por ser uma característica de origem complexa, o peso ao nascer é influenciado por diversos fatores ambientais e genéticos. No que se refere à genética, os genes maternos atuam de forma indireta sobre o feto ao influenciar o ambiente intrauterino, que, por sua vez, pode afetar o crescimento fetal e, conseqüentemente, o peso ao nascer (YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012).

A partir da análise de 250 amostras de DNA de gestantes, o presente estudo visou avaliar a influência dos polimorfismos maternos *GCK* rs1799884, *TCF7L2* rs7903146 e *LEPR* rs1137101 no peso do bebê ao nascer, assim como, correlacionar essas variantes com outras características da gestação e aspectos clínicos, antropométricos e hábitos de vida da mãe. Não foi encontrada associação direta dos polimorfismos com o peso do bebê. No entanto, características das amostras associadas a cada polimorfismo apresentaram resultados estatísticos significativos no peso do recém-nascido.

Na literatura é possível encontrar estudos anteriores que avaliaram a presença de SNPs maternos com o peso do bebê. Todavia, a grande maioria dessas pesquisas se baseiam em populações de origem europeia. Weedon et al (2005), analisaram a influência do polimorfismo rs1799884 do gene *GCK* no peso do bebê ao nascer em 2.689 gestantes. Nesse estudo foi demonstrado que a presença do alelo polimórfico na mãe foi associada com o crescimento fetal. Mães que apresentavam o genótipo homozigoto variante tinham crianças com uma média de peso ao nascer de 64 gramas a mais quando comparadas com os filhos de mães que apresentavam o genótipo homozigoto selvagem. Apesar de um efeito relativamente pequeno, segundo os autores do estudo, ele se compara a utilização de suplementação nutricional e parece ser resultado do aumento da glicose materna (WEEDON et al., 2005). Esse aumento no peso do recém-nascido de mães que carregam o alelo variante *GCK* rs1799884 foi replicado por uma meta análise em 6.366 gestantes feita pelo mesmo grupo de

pesquisadores, onde foi observado um aumento de 27 gramas no peso do bebê para cada alelo polimórfico presente na mãe (WEEDON et al., 2006).

Diferente dos estudos de Weedon et al (2005; 2006), no nosso estudo não foi encontrada associação positiva do polimorfismo *GCK* rs1799884 com o peso do bebê. Ao invés disso, houve uma tendência da presença do alelo polimórfico diminuir o peso do recém-nascido. Essa disparidade dos resultados pode ser devido a grande diferença no tamanho amostral. Outro fator de importância diz respeito à variedade étnica das amostras, uma vez que Weedon et al (2005; 2006) avaliaram gestantes caucasianas de origem europeia, enquanto que no presente estudo foram analisadas gestantes do estado da Bahia, Brasil, sendo 84% negras ou pardas. A população brasileira apresenta uma grande miscigenação étnica e tem sido classificada como uma das populações mais heterogêneas do mundo (PARRA et al., 2003), o que pode ter influenciado na diferença dos resultados entre os estudos.

Em relação ao polimorfismo *TCF7L2* rs7903146, no presente estudo foi possível verificar um aumento do peso do bebê de mães que carregam um ou mais alelos variantes em relação às mães que não possuem nenhum alelo polimórfico. No entanto, não foi encontrada uma associação estatística significativa.

A influência do polimorfismo materno rs7903146 do gene *TCF7L2* no peso do bebê foi avaliado em uma meta análise feita por Freathy et al (2007). Nesse estudo foi analisado um total de 8.344 gestantes caucasianas de origem europeia e os pesquisadores encontraram uma associação da presença do polimorfismo na mãe com o aumento do peso do bebê. Cada alelo polimórfico presente na mãe influenciou o aumento do peso do recém nascido em 30 gramas. Os pesquisadores atribuíram esse aumento do peso à ação do alelo variante *TCF7L2* rs7903146 na redução da secreção da insulina materna, o que resulta no aumento da glicemia da mãe a qual o feto está exposto (FREATHY et al., 2007).

Freathy et al (2007) também fizeram uma análise do efeito combinado dos SNPs maternos *GCK* rs1799884 e *TCF7L2* rs7903146 na influência do peso do bebê ao nascer, visto que a presença do polimorfismo *GCK* rs1799884 na mãe já havia sido confirmada como sendo associada ao aumento do peso do recém-nascido (WEEDON et al., 2005, 2006). De acordo com Freathy et al (2007), a combinação de informações referentes a essas duas variantes comuns mostrou que filhos de mães que carregam

3 ou 4 dos alelos polimórficos são 119 gramas mais pesados ao nascer do que os filhos de mães que não possuem nenhum alelo variante para esses dois polimorfismos. Segundo os autores do estudo, esse resultado é semelhante ao efeito de fumar 4 a 5 cigarros por dia no terceiro trimestre da gravidez. Diante dessas informações, pode-se concluir que variantes genéticas comuns podem ter um efeito considerável no peso do bebê ao nascer (FREATHY et al., 2007).

No que se refere ao polimorfismo *LEPR* rs1137101, em nosso estudo não foi encontrado uma associação estatística significativa da presença do alelo variante na mãe com o peso do bebê ao nascer. No entanto, houve uma tendência à diminuição do peso do bebê de mães que apresentaram o alelo polimórfico.

Rand et al (2001), analisaram o polimorfismo rs1137101 do gene *LEPR* em 455 gestantes para verificar a influência que a presença da variante materna exerceria sobre o peso do bebê ao nascer, no IMC materno e na duração da gestação. As gestantes foram separadas em dois grupos: Europeu/Irlandês e Sul da Ásia (Índia, Bangladesh e Paquistão). Não foi encontrada associação significativa entre o polimorfismo materno e o IMC materno, peso do bebê ao nascer ou a duração da gestação em nenhum dos dois grupos. No entanto, a presença do alelo polimórfico na mãe mostrou uma tendência a estar associado com o aumento do peso do bebê no grupo Europeu/Irlandês, apesar de não ter significância estatística (RAND et al., 2001).

Nosso estudo se assemelha ao de Rand et al (2001), uma vez que não foi encontrada associação estatística significativa da presença do alelo variante *LEPR* rs1137101 na mãe com o peso do bebê ao nascer. Todavia, enquanto que Rand et al (2001) encontraram uma tendência positiva, o presente estudo mostrou uma tendência negativa na associação do polimorfismo com o peso do recém-nascido. Além disso, o nosso estudo encontrou uma associação significativa entre a duração da gestação e a presença do polimorfismo materno *LEPR* rs1137101, que não foi encontrada por Rand et al (2001).

A grande diferença étnica e quantidade das amostras dos estudos aqui apresentados podem ter contribuído para que não houvesse um acordo entre os resultados do presente estudo e os resultados mostrados pelas outras pesquisas. Todos os outros estudos utilizaram população caucasiana europeia para as análises, sendo que a

maioria encontrou significância estatística em relação a associação dos polimorfismos maternos com o peso do bebê. No entanto, ao utilizar população de diferente etnia, como a do presente estudo, e que consiste em sua grande maioria de mulheres negras ou pardas, não foi possível encontrar essa relação significativa entre os polimorfismos maternos e o peso do bebê, apesar de termos encontrado tendência à diminuição do peso ao nascer para a presença dos polimorfismos maternos *GCK* rs1799884 e *LEPR* rs1137101 e aumento do peso para o *TCF7L2* rs7903146.

Yaghootkar; Freathy (2012), enfatizam a necessidade de ser estudado a associação da genética com a influência do peso do bebê ao nascer em diferentes grupos étnicos, uma vez que, atualmente, a grande maioria dos estudos em larga escala com esse propósito têm focado em indivíduos de ancestralidade europeia. Dessa forma, é necessário grandes estudos utilizando diferentes grupos populacionais para avaliar se as associações encontradas na população europeia também estão presentes em outras etnias (YAGHOOTKAR; FREATHY, 2012).

No presente trabalho, foi encontrada associações significativas entre o peso do bebê e as variáveis sexo, IMC materno e idade gestacional para todos os três polimorfismos. Crianças do sexo feminino, quando comparadas às de sexo masculino, apresentaram redução de peso ao nascer de 118, 189 e 184 gramas para os polimorfismos *GCK* rs1799884, *TCF7L2* rs7903146 e *LEPR* rs1137101, respectivamente. Uma vez que, de forma geral, o feto masculino tem um ganho de peso mais rápido do que o feto feminino (LEHRE; LAAKE; SEXTON, 2013), o que resulta em um peso ao nascer geralmente maior, esse resultado já era esperado.

No que se refere ao IMC materno, o aumento de 1kg/m<sup>2</sup> explicou o acréscimo do peso da criança ao nascer em 30 gramas para todos os polimorfismos. Esse resultado está de acordo com os dados encontrados na literatura em que o IMC materno tem influência diretamente proporcional no peso do bebê, sendo que mães com baixo IMC tendem a ter bebês com mais baixo peso e mães com IMC elevado estão mais propensas a darem a luz a bebês com excesso de peso (SINGH; SHEHU; NNADI, 2016).

Em relação à idade gestacional, temos que cada semana a mais de duração da gestação influenciou o aumento de aproximadamente 58 gramas no peso dos bebês ao nascer para todas as três variantes. Esse dado já era esperado, uma vez que o

ganho de peso é maior e mais acelerado nas últimas semanas de gestação (PUBMED HEALTH, 2014). Dessa forma, quanto maior a idade gestacional, maior o peso ao nascer.

Um dos pontos fortes do nosso estudo foi a utilização de uma população em que a maioria é negra/parda. Uma vez que grande parte das pesquisas presentes na literatura sobre a influência da genética no peso ao nascer são conduzidas em indivíduos caucasianos, há uma necessidade de estudos em outras populações, como o apresentado. Além disso, nosso estudo foi conduzido em uma coorte prospectiva bem controlada, em que as informações foram coletadas por profissionais treinados e qualificados pelo NISAMI, o que resultou em dados de excelente qualidade. Uma limitação pode ter sido o número de amostras e, portanto, é aconselhável a realização de estudos posteriores que envolvam uma quantidade maior de participantes.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os polimorfismos *GCK* rs1799884, *TCF7L2* rs7903146 e *LEPR* rs1137101 de gestantes do estado da Bahia, Brasil, apesar de terem apresentado algumas tendências, não se associaram de forma significativa ao peso do bebê ao nascer. Outros fatores como o sexo do bebê, IMC materno e idade gestacional parecem estar mais associados ao peso do recém-nascido nas amostras estudadas do que as variantes genéticas. Essa ausência de relação significativa entre os polimorfismos maternos e o peso do bebê na população estudada pode ser fruto de particularidades amostrais, em especial o número de gestantes/bebês que foram analisados e a etnia das amostras.

Visto que os estudos presentes na literatura utilizam, em sua grande maioria, populações de origem europeia para as análises da influência da genética no peso do bebê, é de extrema importância o desenvolvimento de pesquisas com essa mesma finalidade em outros grupos étnicos, como o realizado no presente estudo. Dessa forma, a relação entre genética e desfechos gestacionais poderá ser compreendida de maneira mais abrangente e precisa, o que resultará em um melhor entendimento dos mecanismos genéticos maternos que influenciam os resultados obstétricos e que estejam envolvidos na saúde materno-infantil, para que se possa auxiliar na prevenção da saúde de gestantes e crianças, garantindo assim, o bem-estar da mãe e do bebê.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCIOLY, E. **Nutrição Em Obstetrícia e Pediatria**. 2nd ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2009.

AMORIM, M. M. R.; et al. Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 241–248, 2009.

ANDRIANI, H.; KUO, H. W. Adverse effects of parental smoking during pregnancy in urban and rural areas. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 14, p. 414, 2014.

ANGUEIRA, A. R.; et al. New insights into gestational glucose metabolism: Lessons learned from 21st century approaches. **Diabetes**, v. 64, n. 2, p. 327–334, 2015.

BLENCOWE, H.; et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. **The Lancet**, v. 379, n. 9832, p. 2162–2172, 2012.

BRITTO, R. P. D. A.; et al. Influence of maternal height and weight on low birth weight: A cross-sectional study in poor communities of northeastern Brazil. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1–8, 2013.

BROWN, J. E.; et al. Variation in newborn size according to pregnancy weight change by trimester. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 1, p. 205–209, 2002.

BUTTE, N. F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. **Am J Clin Nutr**, v. 71, p. 1256–61S, 2000.

CARBONE, F.; ROCCA, C.; MATARESE, G. Immunological functions of leptin and adiponectin. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2082–2088, 2012.

CHIU, K. C.; et al. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 150, n. 5, p. 725–9, 2004.

DANIELE, G.; et al. Glucose metabolism in high-risk subjects for type 2 diabetes

carrying the rs7903146 TCF7L2 gene variant. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 8, p. E1160–E1167, 2015.

DENROCHE, H. C.; HUYNH, F. K.; KIEFFER, T. J. The role of leptin in glucose homeostasis. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 3, n. 2, p. 115–129, 2012.

DICKSTEIN, Y.; et al. Lack of prenatal care: An independent risk factor for perinatal mortality among macrosomic newborns. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 277, n. 6, p. 511–514, 2008.

DOMÍNGUEZ-REYES, T.; et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. **Lipids in health and disease**, v. 14, p. 106, 2015.

ENNS, J. E.; TAYLOR, C. G.; ZAHRADKA, P. Variations in adipokine genes AdipoQ, Lep, and LepR are associated with risk for obesity-related metabolic disease: The modulatory role of gene-nutrient interactions. **Journal of Obesity**, v. 2011, 2011.

ETEMAD, A.; et al. Analysis of Gln223Arg polymorphism of Leptin Receptor gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 9, p. 19230–19244, 2013.

EVAGELIDOU, E. N.; et al. Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. **Diabetes Care**, v. 29, n. 6, p. 1197–1201, 2006.

FERNANDES, M.; et al. Smoking during pregnancy and vision difficulties in children: A systematic review. **Acta Ophthalmologica**, v. 93, n. 3, p. 213–223, 2015.

FERNÁNDEZ-FORMOSO, G.; et al. Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis. **Life Sciences**, v. 140, p. 4–9, 2015.

FREATHY, R. M.; et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: Common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the I. **Diabetes**, v. 59, n. 10, p. 2682–2689, 2010.

FREATHY, R. M.; et al. Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a



study of 24,053 individuals. **American journal of human genetics**, v. 80, n. 6, p. 1150–1161, 2007.

FRÜHBECK, G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. **The Biochemical Journal**, v. 393, n. Pt 1, p. 7–20, 2006.

FU, D.; et al. Genetic polymorphism of glucokinase on the risk of type 2 diabetes and impaired glucose regulation: evidence based on 298,468 subjects. **PloS one**, v. 8, n. 2, p. e55727, 2013.

FURUSAWA, T.; et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. **Human Genetics**, v. 127, n. 3, p. 287–294, 2010.

GILL, S. V; et al. Birth and developmental correlates of birth weight in a sample of children with potential sensory processing disorder. **BMC pediatrics**, v. 13, n. 1, p. 29, 2013.

GÓMEZ-ZUMAQUERO, J. M.; et al. The -30G>A polymorphism of the glucokinase gene promoter is associated with obesity in a population from southern Spain. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 16, n. 8, p. 1973–1975, 2008.

HADDEN, D. R.; MCLAUGHLIN, C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 14, n. 2, p. 66–71, 2009.

HALILOGLU, B.; et al. GCK gene mutations are a common cause of childhood-onset MODY (maturity-onset diabetes of the young) in Turkey. **Clinical Endocrinology**, v. 85, n. 3, p. 393–399, 2016.

HAN, X.; et al. Association of the glucokinase gene promoter polymorphism -30G > A (rs1799884) with gestational diabetes mellitus susceptibility: a case-control study and meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet**, , n. 156, 2015.

HAUSMAN, G. J.; BARB, C. R.; LENTS, C. A. Leptin and reproductive function. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2075–2081, 2012.

HENDERSON, J.; KESMODEL, U.; GRAY, R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. **Journal of epidemiology and community health**, v. 61, n. 12, p. 1069–1073, 2007.

HOLMKVIST, J.; et al. Common Variants in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes and Future Risk of Type 2 Diabetes. , v. 57, n. June, 2008.

HSIAO, T. J.; LIN, E. A common rs7903146 variant of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and fasting glucose in a Taiwanese population. **Diabetes & Metabolism**, p. 7–9, 2016.

ISLAM, M. M.; ELSAYED, M. K. Pattern and determinants of birth weight in Oman. **Public Health**, v. 129, n. 12, p. 1618–1626, 2015.

JELLIFE, D. B. **Evaluacion del estado de nutricion de la comunidad**. Ginebra: Organización Mundial de La Salud, 1968.

KANG, S.; XIE, Z.; ZHANG, D. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 10, p. 873–7, 2013.

KAYEMBA-KAY'S, S.; et al. Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. 3, p. 217–224, 2008.

KC, K.; SHAKYA, S.; ZHANG, H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: A literature review. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, p. 14–20, 2015.

KROEF, S. V. D.; et al. Association between the rs7903146 Polymorphism in the TCF7L2 Gene and Parameters Derived with Continuous Glucose Monitoring in Individuals without Diabetes. **PloS one**, v. 11, n. 2, p. e0149992, 2016.

LAIN, K. Y.; CATALANO, P. M. Metabolic changes in pregnancy. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 50, n. 4, p. 938–948, 2007.

LANGE, S.; et al. Alcohol use, smoking and their co-occurrence during pregnancy among Canadian women, 2003 to 2011/12. **Addictive Behaviors**, v. 50, p. 102–109, 2015.

LEHRE, A. C.; LAAKE, P.; SEXTON, J. A. Differences in birth weight by sex using adjusted quantile distance functions. **Statistics in Medicine**, v. 32, n. 17, p. 2962–

2970, 2013.

LIN, P. C.; et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146 polymorphism as a risk factor for gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–16, 2016.

LOWE, W. L.; KARBAN, J. Genetics, genomics and metabolomics: New insights into maternal metabolism during pregnancy. **Diabetic Medicine**, v. 31, n. 3, p. 254–262, 2014.

LYSSENKO, V.; et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. **J.Clin.Invest**, v. 117, n. 8, p. 2155–2163, 2007.

MADI, J. M.; et al. Fatores maternos e perinatais relacionados à macrosomia fetal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 4, p. 232–237, 2006.

MARROQUÍ, L.; et al. Role of leptin in the pancreatic  $\beta$ -cell: Effects and signaling pathways. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 49, n. 1, 2012.

MARTIN, J. A.; et al. Births: Final Data for 2009. **National Vital Statistics Reports**, v. 60, n. 1, p. 1–70, 2011.

MARTIN, L. T.; et al. Correlates of Smoking Before, During, and After Pregnancy. **American Journal of Health Behavior**, v. 32, n. 3, p. 272–282, 2008.

MELO, A. S. D. O.; et al. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 2, p. 249–257, 2007.

MELO, S. F.; et al. Polymorphisms in FTO and TCF7L2 genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 16–17, p. 1064–1067, 2015.

MOHARANA, K.; et al. Structural and mechanistic paradigm of Leptin receptor activation revealed by complexes with wild-type and antagonist Leptins. **Structure**, v. 22, n. 6, p. 866–877, 2014.

MOTYL, K. J.; ROSEN, C. J. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2089–2096, 2012.

MULLER, Y. L.; et al. Common genetic variation in the glucokinase gene (GCK) is associated with type 2 diabetes and rates of carbohydrate oxidation and energy expenditure. **Diabetologia**, v. 57, n. 7, p. 1382–1390, 2014.

MURUGESAN, D.; et al. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. **Indian journal of human genetics**, v. 16, n. 2, p. 72–77, 2010.

NCBI - DBSNP. Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and multiple small-scale variations that include insertions/deletions, microsatellites, and non-polymorphic variants. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>>. Acesso em: 31/10/2016.

NCBI - GENE DATABASE A. GCK glucokinase [ Homo sapiens (human) ]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2645>>. Acesso em: 7/10/2016.

NCBI - GENE DATABASE B. TCF7L2 transcription factor 7 like 2 [ Homo sapiens (human) ]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6934>>. Acesso em: 7/10/2016.

NCBI - GENE DATABASE C. LEPR leptin receptor [ Homo sapiens (human) ]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3953>>. Acesso em: 7/10/2016.

NCBI - NUCLEOTIDE DATABASE A. Homo sapiens glucokinase (GCK), RefSeqGene on chromosome 7. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NG\\_008847.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NG_008847.2)>. Acesso em: 7/10/2016.

NCBI - NUCLEOTIDE DATABASE B. Homo sapiens transcription factor 7 like 2 (TCF7L2), RefSeqGene on chromosome 10. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/255522815>>. Acesso em: 7/10/2016.

NCBI - NUCLEOTIDE DATABASE C. Homo sapiens leptin receptor (LEPR), RefSeqGene (LRG\_283) on chromosome 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/343790891>>. Acesso em: 7/10/2016.

NOURBAKHS, S.; et al. Associations between maternal anthropometric characteristics and infant birth weight in Iranian population. **SAGE Open Medicine**, v.

4, n. 0, 2016.

OGONOWSKI, J.; MIAZGOWSKI, T. Intergenerational transmission of macrosomia in women with gestational diabetes and normal glucose tolerance. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 195, p. 113–116, 2015.

OSBAK, K. K.; et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. **Human Mutation**, v. 30, n. 11, p. 1512–1526, 2009.

PALATIANOU, M.; et al. Long-Term Metabolic Effects of High Birth Weight: A Critical Review of the Literature. **Hormone and Metabolic Research**, v. 46, n. 13, p. 911–920, 2014.

PARRA, F. C.; et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 1, p. 177–182, 2003. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0126614100>>.

PATRA, J.; et al. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 118, n. 12, p. 1411–1421, 2011.

PEELMAN, F.; et al. Insights into signaling assemblies of the leptin receptor. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 1, p. T9–T23, 2014.

PEREZ-MARTINEZ, P.; et al. Effects of rs7903146 variation in the Tcf7l2 gene in the lipid metabolism of three different populations. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, p. 1–8, 2012.

POURAHMADI, M.; et al. Non-association between rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in transcription factor 7-like 2 gene and type 2 diabetes mellitus in Jahrom city, Iran. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 39, n. 6, p. 512–517, 2015.

PUBMED HEALTH. Pregnancy and birth: Weight gain in pregnancy. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072759/>>. Acesso em: 23/01/2017.

QUINTON, N. D.; et al. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. **Human Genetics**, v. 108, n. 3, p. 233–236, 2001.

RAND, L.; et al. Maternal leptin receptor gene variant Gln223Arg is not associated with variation in birth weight or maternal body mass index in UK and South Asian populations. **International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 25, n. 5, p. 753–755, 2001.

ROLAND, M. C. P.; et al. Maternal factors associated with fetal growth and birthweight are independent determinants of placental weight and exhibit differential effects by fetal sex. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. 1–5, 2014.

ROSE, C. S.; et al. Hyperglycemia in the General Population of Whites. **Diabetes**, v. 54, n. October, p. 3026–3031, 2005.

SAID, A. S.; MANJI, K. P. Risk factors and outcomes of fetal macrosomia in a tertiary centre in Tanzania: a case-control study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 243, 2016.

SANTOS, I. C. R.; et al. The glucokinase gene promoter polymorphism -30G>A (rs1799884) is associated with fasting glucose in healthy pregnant women but not with gestational diabetes. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 11–12, p. 892–893, 2010.

SCHMIDT, M. I.; et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. **Diabetes Care**, v. 24, n. 7, p. 1151–1155, 2001.

SHAAT, N.; et al. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 49, n. 7, p. 1545–1551, 2006.

SHAMMAS, C.; et al. A report of 2 new cases of MODY2 and review of the literature: Implications in the search for type 2 Diabetes drugs. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 62, n. 11, p. 1535–42, 2013.

SHIELDS, B. M.; FREATHY, R. M.; HATTERSLEY, A T. Genetic influences on the

association between fetal growth and susceptibility to type 2 diabetes. **Journal of developmental origins of health and disease**, v. 1, n. 2, p. 96–105, 2010.

SINGH, S.; SHEHU, C.; NNADI, D. The relationship between maternal body mass index and the birth weight of neonates in North-West Nigeria. **Sahel Medical Journal**, v. 19, n. 4, p. 185, 2016.

SORENSEN, R. L.; BRELJE, T. C. Prolactin receptors are critical to the adaptation of islets to pregnancy. **Endocrinology**, v. 150, n. 4, p. 1566–1569, 2009.

SOUREN, N. Y.; et al. Common SNPs in LEP and LEPR associated with birth weight and type 2 diabetes-related metabolic risk factors in twins. **International Journal of Obesity**, v. 32, p. 1233–1239, 2008.

STONE, L. M.; et al. A variation at position -30 of the beta-cell glucokinase gene promoter is associated with reduced beta-cell function in middle-aged Japanese-American men. **Diabetes**, v. 45, n. 4, p. 422–428, 1996.

SU, R.; et al. Alteration in expression and methylation of IGF2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, 2016.

TARTAGLIA, L. A.; et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell**, v. 83, n. 7, p. 1263–1271, 1995.

TIAN, C.; et al. Excessive weight gain during pregnancy and risk of macrosomia: a meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 1, p. 29–35, 2015.

TOURINHO, A. B.; REIS, L. B. S. M. Peso ao Nascer : Uma Abordagem Nutricional. **Com. Ciências Saúde.**, v. 22, n. 4, p. 19–30, 2013.

UNICEF AND WHO - UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND AND WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Low Birthweight: Country, regional and global estimates**. New York: UNICEF, 2004.

WANG, S.; et al. The Protective Effect of Transcription Factor 7-Like 2 Risk Allele rs7903146 against Elevated Fasting Plasma Triglyceride in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, 2015.

WEEDON, M. N.; et al. A common haplotype of the glucokinase gene alters fasting glucose and birth weight: association in six studies and population-genetics analyses. **American journal of human genetics**, v. 79, n. 6, p. 991–1001, 2006.

WEEDON, M. N.; et al. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. **Diabetes**, v. 54, n. 2, p. 576–581, 2005.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Nutrition. Feto-maternal nutrition and low birth weight. Disponível em: <[http://www.who.int/nutrition/topics/feto\\_maternal/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/feto_maternal/en/)>. Acesso em: 16/8/2016.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Promoting optimal fetal development: report of a technical consultation**. Geneva: WHO, 2006.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Optimal feeding of low birth- weight infants in low-and middle-income countries 2011**. Geneva: WHO, 2011.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief (WHO/NMH/NHD/14.5)**. Geneva: WHO, 2014.

XAVIER, G. S.; et al. TCF7L2 Regulates Late Events in Insulin Secretion From Pancreatic Islet -Cells. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 894–905, 2009.

XIA, Q.; et al. Characterization of the transcriptional machinery bound across the widely presumed type 2 diabetes causal variant, rs7903146, within TCF7L2. **European journal of human genetics : EJHG**, v. 23, n. 1, p. 103–109, 2014.

XUE, F.; et al. Parental characteristics as predictors of birthweight. **Human Reproduction**, v. 23, n. 1, p. 168–177, 2008.

YAGHOOTKAR, H.; FREATHY, R. M. Genetic origins of low birth weight. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 3, p. 258–264, 2012.

YANG, M. M.; et al. Variations in the Obesity Gene “LEPR” Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2016, 2016.



YANG, M.; et al. Relationships between plasma leptin levels, leptin G2548A, leptin receptor Gln223Arg polymorphisms and gestational diabetes mellitus in Chinese population. **Scientific reports**, v. 6, p. 23948, 2016.

ZABEAU, L.; PEELMAN, F.; TAVERNIER, J. Leptin: From structural insights to the design of antagonists. **Life Sciences**, v. 140, p. 49–56, 2015.

ZHANG, Y.; et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1994.

ZHENG, W.; et al. Association between maternal smoking during pregnancy and low birthweight: Effects by maternal age. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2016.

ZHOU, Y.; et al. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. **Human molecular genetics**, v. 23, n. 24, p. 1–34, 2014.

ZHOU, Y.; RUI, L. Leptin signaling and leptin resistance. **Front Med**, v. 7, n. 2, p. 207–222, 2014.

## ANEXO 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RECÔNCAVO DA BAHIA -  
UFRB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Influência dos polimorfismos dos genes FADS no perfil materno de ácidos graxos de cadeia longa e no resultado obstétrico

**Pesquisador:** Gisele Queiroz Carvalho

**Área Temática:** Área 1. Genética Humana.

(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

**Versão:** 2

**CAAE:** 11499413.6.0000.0056

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB

**Patrocinador Principal:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 241.225

**Data da Relatoria:** 09/04/2013

#### Apresentação do Projeto:

"Introdução: O status materno de ácidos graxos de cadeia longa das séries ômega 3 e 6, além de afetar a saúde da mulher, pode trazer implicações no crescimento e no desenvolvimento fetal e infantil. O perfil plasmático de ácidos graxos pode ser influenciado pela alimentação ou por fatores genéticos e metabólicos. Apesar de poucos estudos desenvolvidos com gestantes, estudos sugerem que as variações genéticas nos genes FADS1 e FADS2 influenciam os níveis de ácidos graxos da família ômega 3 e 6 no plasma materno e no leite materno.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar o impacto do perfil de ácidos graxos de cadeia longa e dos polimorfismos do grupo FADS na ocorrência de prematuridade e baixo peso ao nascer.

**Objetivos secundários:** Avaliar a incidência de inadequação do perfil de ácidos graxos de cadeia longa do plasma entre as gestantes; Avaliar a associação entre o perfil de ácidos graxos de cadeia longa do plasma materno, baixo peso ao nascer e duração da gestação; Avaliar a influência dos polimorfismos de núcleo único (SNP) dos genes dos grupos FADS no perfil plasmático de ácidos graxos de cadeia longa de gestantes, bem como sua

**Endereço:** S/N

**Bairro:** S/N

**CEP:** 44.380-000

**UF:** BA

**Município:** CRUZ DAS ALMAS

**Telefone:** (75)3621-1293

**Fax:** (75)3621-9767

**E-mail:** secgab@ufrb.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RECÔNCAVO DA BAHIA -  
UFRB



relação com o resultado obstétrico

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos para as participantes são mínimos, estando relacionados apenas à coleta de sangue. Todas as medidas serão tomadas para garantir a segurança e a saúde das participantes. A coleta será realizada por um técnico laboratorista treinado, sendo utilizados apenas materiais descartáveis para tal procedimento.

Fatores ambientais e genéticos, nos períodos pré-gestacional e durante a gestação, podem ser determinantes na saúde da criança e da mãe. As alterações na nutrição materna podem influenciar o resultado obstétrico, no que diz respeito à duração da gestação e ao crescimento fetal. Dentre os fatores nutricionais relevantes para o crescimento fetal está o status materno de ácidos graxos de cadeia longa das séries ômega 3 e 6. A literatura

tem demonstrado que a o perfil inadequado de ácidos graxos de cadeia longa (ômega 3 e ômega 6) se relacionam com o resultado obstétrico desfavorável. Esse é um campo de pesquisa interessante e pouco explorado no Brasil, particularmente, no Recôncavo Bahiano. O estudo também pretende avaliar a relação entre os diferentes alelos dos genes das dessaturases no perfil plasmático de ácidos graxos de cadeia longa em gestantes, bem como sua influência no resultado obstétrico. Isso porque, o estado de saúde de um indivíduo é resultado de interações entre o genoma e fatores ambientais, que modulam e afetam a expressão de proteínas diversas e a liberação celular de diferentes neurotransmissores, hormônios, prostaglandinas e interleucinas. Esta linguagem celular atua alterando a expressão gênica em diversos locais, modificando a síntese proteica e a função de muitos órgãos e sistemas (Vaquero, 2008). Um marco no estudo das variáveis genéticas foi o desenvolvimento do projeto Genoma. A partir de então, foi possível avaliar a presença de polimorfismos de uma série de genes e sua relação com as alterações metabólicas e

fisiológicas individuais. Os estudos com polimorfismos permitem o diagnóstico precoce de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças. Os fatores ambientais, dentre eles a alimentação, podem ser considerados fatores protetores ou de risco, dependendo do tipo de polimorfismo presente.

Assim, espera-se que, em gestantes, a utilização de marcadores moleculares seja útil na prevenção do desenvolvimento de complicações durante a gestação, parto e puerpério, além de auxiliar na garantia de condições favoráveis para a sugerem que as variações genéticas nos genes FADS1 e FADS2 influenciam os níveis de ácidos graxos da família ômega 3 e 6 no plasma materno e no leite materno. Os estudos são importantes, tendo em vista que as variações genéticas podem influenciar na transferência materna de ácidos graxos essenciais durante a gestação e o aleitamento materno (Xie e Innis, 2008). Parece claro que, após análise dos resultados desses

Endereço: S/N

Bairro: S/N

CEP: 44.380-000

UF: BA

Município: CRUZ DAS ALMAS

Telefone: (75)3621-1293

Fax: (75)3621-9767

E-mail: secgab@ufrb.edu.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RECÔNCAVO DA BAHIA -  
UFRB**



estudos, a combinação entre o genótipo FADS da mãe e da criança, associado com as características da dieta materna, pode ser um ponto chave no desenvolvimento e na saúde da criança (Moltó-Puigmartí et al., 2010). Koletzko et al. (2011) também discutiram sobre a necessidade de mais estudos que avaliem a associação entre os genótipos FADS, níveis de DHA, e desenvolvimento infantil, a fim de se verificar a relevância biológica dos níveis de ácidos graxos gene-dependentes. Outros fatores ainda precisam ser estudados à luz dos novos conhecimentos relacionados com o campo da genética no perfil materno e infantil de ácidos graxos de cadeia longa, dentre eles a duração da gestação e a correlação com a perda fetal/número de abortos. Espera-se que novos estudos sejam conduzidos de modo a permitir melhor conhecimento nesse campo, considerando, ainda, os fatores relacionados com o perfil genético de populações específicas. Ainda são escassos os estudos genéticos com a população brasileira, em especial, a população gestante do Recôncavo da Bahia.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo se mostra relevante, pois busca  $\zeta$  Avaliar o impacto do perfil de ácidos graxos de cadeia longa e dos polimorfismos do grupo FADS na ocorrência de prematuridade e baixo peso ao nascer.  $\zeta$ , temática importante e que suscita discussões.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto encontra-se em acordo com a Res. 196/96 CNS2012.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto encontra-se em acordo com a Res. 196/96 CNS2012.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: S/N

Bairro: S/N

CEP: 44 380-000

UF: BA

Município: CRUZ DAS ALMAS

Telefone: (75)3621-1293

Fax: (75)3621-9767

E-mail: secgab@ufrb.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RECÔNCAVO DA BAHIA -  
UFRB



CRUZ DAS ALMAS, 09 de Abril de 2013

---

Assinador por:  
**Cintia Mota Cardeal**  
(Coordenador)

## APÊNDICE A

**Universidade Federal do Recôncavo da Bahia**  
**Questionário sobre fatores maternos de risco e desfechos gestacionais**

Nº do Questionário

--	--	--	--

*Meu nome é \_\_\_\_\_, Estamos fazendo um acompanhamento de todas as mulheres grávidas até o 1º ano de vida do neném. Isso é feito para saber melhor como a Sra. e seu neném estão durante a gravidez. Convide-a para participar da pesquisa e responder o questionário. Em caso afirmativo, apresente o termo de consentimento livre e esclarecido, e se necessário leia para a gestante e colete assinatura ou impressão digital. Se a gestante não aceitar participar, agradeça a atenção e encerre. Se a gestante aceitar participar, apresente o TCLE e pegue a assinatura (em duas vias, uma fica com ela)/digital. LEMBRE-SE, se a gestante estiver no 1º trimestre de gestação agendar a visita domiciliar.*

Horário de Início:     :

PRONTUÁRIO Nº \_\_\_\_\_ SIS-PRÊNATAL Nº \_\_\_\_\_

<p style="text-align: center;"><b>Gostaríamos de preencher um cadastro com seu endereço, pois será necessário entrar em contato novamente.</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço completo: _____</p> <p>Bairro: _____</p> <p>Como se chega lá? _____</p> <p>_____</p> <p>Telefone de contato: _____ Apelido: _____</p>
---

<p><b>Qual é o nome de sua mãe?</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço completo: _____</p> <p>Bairro: _____</p> <p>Como se chega lá? _____</p> <p>_____</p> <p>Telefone de contato: _____ Apelido: _____</p>
--

<p><b>Se tiver companheiro, por favor informe:</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço completo: _____</p> <p>Bairro: _____</p> <p>Como se chega lá? _____</p> <p>_____</p> <p>Telefone de contato: _____ Apelido: _____</p>
---

<p><b>O nome completo de outro parente ou amigo (a) sua? Alguém que, no caso da Sra. se mudar, possa nos dar informações e notícias suas?</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço completo: _____</p> <p>Bairro: _____</p> <p>Como se chega lá? _____</p> <p>_____</p> <p>Telefone de contato: _____ Apelido: _____</p>
--

## CONTROLE DE VISITAS

UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE			
VISITAS	DATA	HORA	ENTREVISTADOR
1	___ / ___ / 201		
2	___ / ___ / 201		
3	___ / ___ / 201		

## Características sócio-demográficas

1. A SENHORA ESTÁ COM QUANTAS SEMANAS GESTACIONAIS: \_\_\_\_\_ semanas  
(TRIMESTRE DA ATUAL GESTAÇÃO: ☐ 1º ☐ 2º ☐ 3º)

DUM: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (verificar e confirmar com o cartão da gestante) ☐ NSA (99)

*ENTREVISTADOR: Lembre-se, se a gestante estiver no 1º trimestre de gestação agendar a visita domiciliar. Por favor, retorne ao controle de visitas e agende!*

---

2. QUAL A SUA DATA DE NASCIMENTO? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (se a gestante não souber, precisa verificar algum documento)  
Dia      Mês      Ano

3. QUAL É SUA IDADE? \_\_\_\_\_ Anos      4. QUAL A IDADE DO PAI DO BEBÊ? \_\_\_\_\_ Anos ☐ Não Sabe (88)

5. A SENHORA PLANEJOU ESTA GRAVIDEZ? ☐ Sim (1) ☐ Não (2)

6. A SENHORA ESTAVA USANDO ALGUM MÉTODO ANTICONCEPCIONAL? ☐ Sim (1) ☐ Não (2)

7. SE SIM, QUAL? (ler as alternativas) ☐ Pílula/comprimido (1) ☐ Injeção hormonal (2) ☐ Pílula do dia seguinte (3)  
☐ DIU (4) ☐ Diafragma (5) ☐ Coito Interrompido (6) ☐ Laqueadura (7) ☐ Vasectomia (8) ☐ Tabela (9) ☐ Preservativo (10)  
☐ NSA (99)

8. A SENHORA ESTUDOU/ESTUDA? ☐ Sim (1) ☐ Não (2) (pule para questão 10)

9. ATÉ QUE ANO DA ESCOLA A SENHORA COMPLETOU? Total de anos de estudo: \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)  
☐ -1. Não sabe ler nem escrever      ☐ -2. Ensino fundamental incompleto      ☐ -3. Ensino fundamental completo  
☐ -4. Ensino médio incompleto      ☐ -5. Ensino médio completo      ☐ -6. Superior incompleto  
☐ -7. Superior completo      ☐ -8. Pós-graduação      ☐ -9. Não sabe      ☐ NSA (99)

10. A SENHORA É ..... (ler as alternativas)  
☐ solteira (1) ☐ casada (2) (pule para o item 12) ☐ mora com companheiro (3) (pule para o item 12) ☐ divorciada (4) ☐ viúva (5)  
☐ separada (6)

11. TEM COMPANHEIRO: ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)

13. OCUPAÇÃO/PROFISSÃO DO COMPANHEIRO: \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

14. SITUAÇÃO EMPREGO: ☐ ativa (1) ☐ desempregada (2) ☐ do lar (3) ☐ estudante (4) ☐ aposentada (5)  
☐ licença maternidade/tratamento (6) ☐ NSA (99)

15. ÚLTIMA PROFISSÃO EXERCIDA: \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

16. COMO A SENHORA SE DESLOCA/DESLOCABA PARA O TRABALHO?  
☐ a pé (1) ☐ bicicleta (2) ☐ veículo (3) ☐ outro (4) Especificar: \_\_\_\_\_

17. NO MÊS PASSADO, QUANTO GANHARAM\* TODAS AS PESSOAS QUE MORAM NA SUA CASA? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

18. RENDA FAMILIAR (ler as alternativas) ☐ ≤ 1SM (1) ☐ 1-2 SM (2) ☐ 2-4 SM (3) ☐ 5-7 SM (4) ☐ ≥ 8 SM (5) ☐ NSA (99)

19. QUANTAS PESSOAS MORAM NA SUA CASA, INCLUINDO A SENHORA? \_\_\_\_\_

Salário Mínimo: R\$ 724,00

## 20. QUAL É A RELIGIÃO DA SENHORA?

- ☐ Católica (1) ☐ Protestante (2) ☐ Espírita (3) ☐ Religiões de matrizes africanas/brasileiras (4) ☐ Sem religião (5) ☐ Outras (6)
- ☐ Não Sabe (88)

ENTREVISTADOR: MARQUE A COLUNA CORRESPONDENTE À QUANTIDADE DE ITENS QUE TEM NO DOMICÍLIO.					
POSSE DE ITENS	QUANTIDADE DE ITENS				
	0	1	2	3	4 ou +
1. Televisão a cores	0	1	2	3	4
2. Rádio	0	1	2	3	4
3. Banheiro (com vaso sanitário e descarga)	0	4	5	6	7
4. Automóvel (não considerar se for para uso profissional/meio de renda)	0	4	7	9	9
5. Empregada mensalista (que trabalham pelo menos cinco dias por semana)	0	3	4	4	4
6. Máquina de lavar (não considerar tanquinho, se responder assim)	0	2	2	2	2
7. DVD	0	2	2	2	2
8. Geladeira	0	4	4	4	4
9. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira)	0	2	2	2	2

Grau de instrução da pessoa com maior renda	
Analfabeto/primário incompleto/Até 3ª série do ensino fundamental	0
Primário completo/Ginásio incompleto/Até 4ª série do ensino fundamental	1
Ginásio completo/Colegial incompleto/Fundamental completo	2
Colegial completo/Superior incompleto/Médio completo	4
Superior completo	8
Deve ser preenchido pelo digitador:	
Total de pontos: ( ) Classe A ( ) Classe B ( ) Classe C ( ) Classe D ( ) Classe E ( )	
Obs: Classe A 35-45 Classe B 23-34 Classe C 14-22 Classe D 8-13 Classe E 0-7	

## 21. EM SUA OPINIÃO COMO É QUE A SENHORA DEFINIRIA A COR DA SUA PELE? (ler as alternativas)

- ☐ -1 Amarela ☐ -2 Branca ☐ -3 Parda ☐ -4 Preta ☐ -5 Indígena ☐ Não sabe (88)

## 22. A SENHORA FUMA OU JÁ FUMOU?

- ☐ Sim (1) (ler alternativas) ☐ Sim, mas parei (2) (pula p/ questão 23) ☐ Não, nunca fumou (3) (pule p/ questão 24)

Situação da fumante	
<input type="checkbox"/> A Sra. fumava antes da gravidez e continua fumando (1) Fuma a quanto tempo? _____ <input type="checkbox"/> NSA (99)	Quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> NSA (99)
<input type="checkbox"/> A Sra. não fumava antes da gravidez e passou a fumar na gestação (2) (Pule p/ questão 24) <input type="checkbox"/> NSA (99)	Quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> NSA (99)

23. A SENHORA FUMAVA ANTES DA GRAVIDEZ E PAROU? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)

Por quanto tempo fumou? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

A quanto tempo deixou de fumar? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

## 24. A SENHORA TOMA OU TOMOU ALGUMA VEZ BEBIDA ALCOÓLICA? (ler as alternativas)

- ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ sim, mas parei (3)

## 25. SE SIM, MAS PAREI. QUANDO PAROU? (ler as alternativas)

- ☐ Parou há mais de 6 meses (1) ☐ Parou há 6 meses ou menos (2) ☐ NSA (99)

## 26. SE SIM: NO ÚLTIMO MÊS, QUANTAS VEZES A SENHORA BEBEU? (ler as alternativas)

- ☐ nenhuma vez (1) ☐ menos de uma vez/sem (2) ☐ uma vez/sem (3) ☐ mais de uma vez/sem (4) ☐ todos os dias (4) ☐ NSA (99)

27. OUTRAS DROGAS? ☐ Sim (1) ☐ Não (2) ☐ NSA (99) Se sim, especificar o tipo: \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)  
(se não pular p/ questão 30)



28. Você usou durante a gestação? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
29. Quanto tempo, durante a gestação? ☐ Raramente (0) 2 a 3 dias /sem. (2) ☐ 1 dia/sem. (1) ☐ todo dia ou quase todo dia (3) ☐ NSA (99)
30. A SENHORA RECEBE ALGUM BENEFÍCIO/AUXÍLIO DO GOVERNO? ☐ Sim (1) ☐ Não (2) (se não pular p/ questão 34)
31. SE SIM, QUAL? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99) 32. HÁ QUANTO TEMPO? \_\_\_\_\_ ☐ Não sabe (88) ☐ NSA (99)
33. DATA DO INÍCIO DO RECEBIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ☐ Não sabe (88) ☐ NSA (99)

#### INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS

*Agora vou fazer algumas perguntas sobre seu peso e alimentação – VERIFIQUE O CARTÃO DA GESTANTE*

34. QUAL ERA O SEU PESO ANTES DE FICAR GRÁVIDA? (anotar em Kg) \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ ☐ Não sabe (88)
35. A SENHORA FOI PESADA HOJE? ☐ Sim (1) ☐ Não (2) (se não pular p/ questão 41)
36. SE SIM, QUAL O PESO? (anotar em kg) \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ ☐ NSA (99)
37. A SENHORA FOI PESADA EM TODAS AS CONSULTAS ANTERIORES? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
38. NAS CONSULTAS DE PRÉ-NATAL, FALARAM PARA SENHORA COMO ESTAVA O SEU GANHO DE PESO?
- ☐ não falaram nada (1) ☐ disseram que estava com baixo peso (2) ☐ disseram que estava com peso adequado (3)
- ☐ disseram que estava com sobrepeso (4) ☐ disseram que estava com obesidade (5)
39. QUAL É A SUA ALTURA? (anotar em metros) \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ (verificar o cartão da gestante) ☐ Não sabe (88)
- ENTREVISTADOR: PARA AS QUESTÕES 44 E 45 PODEM TER RESPOSTAS MÚLTIPLAS**
40. NESTA USF A SENHORA RECEBEU ALGUMA ORIENTAÇÃO ALIMENTAR E NUTRICIONAL? (ler as alternativas)
- ☐ sim (1) ☐ não (2). SE SIM, QUEM? ☐ Nutricionista (1) ☐ Enfermeiro (2) ☐ Médico (3) ☐ Outro (5) \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)
41. NESTA USF A SENHORA RECEBEU ALGUMA ORIENTAÇÃO SOBRE ALEITAMENTO MATERNO?
- ☐ sim (1) ☐ não (2). SE SIM, QUEM? ☐ Nutricionista (1) ☐ Enfermeiro (2) ☐ Médico (3) ☐ Outro (5) \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

#### INFORMAÇÕES GINECOLOGICO-OBSTÉTRICA

*Agora vou fazer algumas perguntas sobre sua HISTÓRIA OBSTÉTRICA ANTERIOR*

42. QUANDO FOI A SUA PRIMEIRA MENSTRUACÃO? MENARCA: \_\_\_\_\_ ANOS ☐ Não sabe (88)
43. SEM CONTAR COM ESTA GRAVIDEZ, QUANTAS VEZES A SENHORA FICOU GRÁVIDA? \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_
44. A SENHORA JÁ TEVE ALGUM ABORTO OU PERDEU O NENÉM ANTES DE NASCER? ☐ sim (1) ☐ não (2) (pular para questão 49) ☐ NSA (99)
45. SE SIM, QUANTOS? \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ ☐ NSA (99) 46. A SRA. TIROU OU FOI NATURAL? \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ TIROU ☐ NSA (99)
- \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ NATURAL ☐ NSA (99)
47. TEVE HEMORRAGIA NO ÚLTIMO ABORTO? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
48. TOMOU TRANSFUSÃO DE SANGUE NO ÚLTIMO ABORTO? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
49. QUANTOS FILHOS NASCERAM? vivos \_\_\_\_\_ mortos \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)
50. NÚMERO DE PARTOS: \_\_\_\_\_ VAGINAIS \_\_\_\_\_ CESARIANAS ☐ NSA (99)
51. A DATA DO NASCIMENTO DO ÚLTIMO FILHO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ☐ menos de dois anos (1) ☐ mais de dois anos (2) ☐ NSA (99)
52. A SRA. AMAMENTOU NO PEITO O ÚLTIMO BEBÊ? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99) 53. SE SIM, ATÉ QUE MÊS
- \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ meses ☐ NSA (99)
54. ALGUM DE SEUS FILHOS TEVE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99) (se não pular p/ questão 56)
55. SE SIM, QUANTOS? \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_ ☐ NSA (99)
56. ALGUM RECÉM-NASCIDO NASCEU COM MENOS DE 2.500G? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
57. ALGUM FILHO NASCEU PREMATURO? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
58. A SENHORA TEVE ALGUMA GRAVIDEZ DE GEMELAR? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
59. ONDE A SENHORA TEVE SEU ÚLTIMO BEBÊ (local do último parto)? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

60. A SENHORA FEZ AS CONSULTAS DEPOIS DO PARTO? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
61. A SENHORA TEVE ALGUMA HEMORRAGIA NO ÚLTIMO PARTO? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
62. A SENHORA RECEBEU ALGUM SANGUE NO ÚLTIMO PARTO? (transfusão de sangue) ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)
63. A SENHORA TEVE ANEMIA NA ÚLTIMA GRAVIDEZ? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99) (se não pular p/ questão 65)
64. SE SIM, FEZ TRATAMENTO? ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ NSA (99)

#### INFORMAÇÕES GINECOLOGICO-OBSTETRICA

*Agora vou fazer algumas perguntas sobre sua HISTÓRIA OBSTÉTRICA DA ATUAL GRAVIDEZ*

65. IDADE GESTACIONAL (DUM): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (verificar e confirmar com o cartão da gestante) ☐ NSA (99)
66. VOCÊ TEM FEITO PRÉ-NATAL NESSA GRAVIDEZ (ATUAL)? ☐ sim (1) ☐ não (2)
67. COM QUANTOS MESES DE GRAVIDEZ FEZ A 1ª CONSULTA ? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)
68. QUANTAS CONSULTAS DE PRÉ-NATAL A SENHORA JÁ REALIZOU NESTA GESTAÇÃO? \_\_\_\_\_ consultas
69. A SENHORA REALIZOU ALGUMA USG ☐ sim (1) ☐ não (2)
70. SE SIM, QUANTAS? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)
71. IDADE GESTACIONAL DA USG, DE PRIMEIRO TRIMESTRE: \_\_\_\_\_ SEMANAS \_\_\_\_\_ DIAS ☐ NSA (99)
72. A DATA DA PRIMEIRA USG \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (☐ 1º ☐ 2º ☐ 3º) ☐ NSA (99)

#### 72. A SENHORA TEM ALGUM DESSES PROBLEMAS? (ler as alternativas)

- ANEMIA ☐ sim (1) ☐ não (2) ASMA ☐ sim (1) ☐ não (2) TUBERCULOSE ☐ sim (1) ☐ não (2)
- PNEUMONIA ☐ sim (1) ☐ não (2) DIABETES ☐ sim (1) ☐ não (2) HIPERTENSÃO ☐ sim (1) ☐ não (2)
- DOENÇA RENAL ☐ sim (1) ☐ não (2) DIFICULDADE DE ADAPTAR VISÃO À NOITE ☐ sim (1) ☐ não (2)
- INFECÇÃO NA URINA ☐ sim (1) ☐ não (2) HEMORRAGIA/SANGRAMENTO ☐ sim (1) ☐ não (2)
- ALTERAÇÃO GLICÊMICA ☐ sim (1) ☐ não (2) OUTROS ☐ sim (1) ☐ não (2) \_\_\_\_\_

#### 73. A SENHORA PRECISOU FICAR INTERNADA POR ALGUM DOS MOTIVOS CITADOS? ☐ sim (1) ☐ não (2)

#### 74. NESTA GESTAÇÃO, A SENHORA ESTÁ COM ALGUM SINTOMA/QUEIXA? ☐ sim (1) (ler as alternativas) ☐ não (2)

- ☐ náuseas/enjôo (1) ☐ vômitos (2) ☐ dor (3) ☐ febre (4) ☐ gases (5) ☐ azia (6) ☐ inflamação (7)
- ☐ prisão de ventre (8) ☐ dor de cabeça (9) ☐ Cólica abdominal (10) ☐ Diarreia ☐ Falta de apetite (11) ☐ outras (12)

#### 75. SE OUTRAS, QUAIS? \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

#### 76. EM GERAL, COMO TEM SIDO A SAÚDE DA SENHORA NOS ÚLTIMOS 15 DIAS? (ler as alternativas)

- ☐ Excelente (1) ☐ Muito boa (2) ☐ Boa (3) ☐ Ruim (4) ☐ Muito ruim (5)

#### 77. A SENHORA ESTÁ TOMANDO ALGUMA VITAMINA? ☐ sim (1) ☐ não (2)

#### 78. A SENHORA TOMOU A VACINA ANTI-TETANICA ☐ sim (1) ☐ não (2)

#### 79. SE SIM, QUANTAS DOSES? Primeira (1) Segunda (2) Terceira (3) Reforço (4)

#### EXAMES LABORATORIAIS

*Agora vamos verificar algumas informações no prontuário da paciente*

Exames	Data	Resultado	Data	Resultado
Hemoglobina: (mg/dL)				
Glicemia: (mg/dL)				

#### 80. USA SUPLEMENTO ALIMENTAR? ( ) Sim ( ) Não SE SIM, QUAL? RESPOSTA: \_\_\_\_\_

#### EXPOSIÇÃO SOLAR

*Agora vamos fazer algumas perguntas sobre a sua exposição solar NESTA GESTAÇÃO*

#### 81. COM QUE FREQUÊNCIA A SENHORIA TOMA SOL?

- ☐ 4-6x por semana (0) ☐ 3-4x por semana (1) ☐ 1-3x por semana (2) ☐ Pouca exposição solar (3) ☐ Outra (4) \_\_\_\_\_

82. QUAL (QUAIS) A(S) PARTE (S) DO CORPO QUE EXPÕE AO SOL?

☐ todo (1)    ☐ membros superiores, membros inferiores e rosto (2)    ☐ rosto e mãos (3)    ☐ NSA (99)

83. QUAL(IS) O(S) HORÁRIO(S) E A DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR?

<b>Manhã</b>	<b>Horário de exposição</b>	<b>Duração</b>
<b>Tarde</b>	<b>Horário de exposição</b>	<b>Duração</b>

84. USA FILTRO SOLAR? ☐ sim(1)    ☐ não (2)

85. SE SIM QUAL O FATOR DE PROTEÇÃO? \_\_\_\_\_

86. ESTACÃO DO ANO QUE USA FILTRO SOLAR:

☐ todas estações (1)    ☐ Verão (2)    ☐ Inverno(3)    ☐ outra(4): \_\_\_\_\_ ☐ NSA (99)

87. COM QUE FREQUENCIA A SENHORA CONSTUMA USAR ROUPAS FECHADAS DURANTE O DIA ( Manhã e Tarde)?  
ENTREVISTADOR: roupas longas cobrem a maior parte do corpo (blusas de manga longa, calças)

☐ 3-4x por semana (1)    ☐ 1-3x por semana(2)    ☐ 1 x por semana (3)    ☐ nunca (4)  
☐ Outra(5): \_\_\_\_\_

88..A SENHORA UTILIZA OUTROS MEIOS FISICOS DE PROTECAO SOLAR? (Exemplo: bonés, chapéu, sombreros)

☐ Sim (1)    ☐ Não (2) SIM SE QUAL? \_\_\_\_\_

#### ANTROPOMETRIA

*Ao final da entrevista você deve pesar e medir a altura da gestante*

ENTREVISTADOR: Realizar aferição de altura e peso duas vezes, caso haja discrepância realizar a terceira medida.

125. Peso 1 \_\_\_\_\_ 126. Altura1 \_\_\_\_\_

127. Peso 2 \_\_\_\_\_ 128. Altura 2 \_\_\_\_\_

129. Peso 3 \_\_\_\_\_ 130. Altura 3 \_\_\_\_\_

FINALILZE ENTREVISTA, AGRADECENDO A COLABORAÇÃO E MENCIONANDO QUE AS INFORMAÇÕES PRESTADAS AJUDARÃO A COMPREENDER MELHOR A SAÚDE MATERNO-INFANTIL NA CIDADE DE SANTO ANTÔNIO DE JESUS.

Horário de término: \_\_\_\_:\_\_\_\_

#### ANOTAÇÕES



## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar como voluntária da pesquisa: **"Influência dos polimorfismos dos genes FADS no perfil materno de ácidos graxos de cadeia longa e no resultado obstétrico"**. Este estudo tem como finalidade o conhecimento de informações genéticas e do perfil de ácidos graxos no sangue materno, os quais podem influenciar no crescimento e desenvolvimento da criança ao nascer. Espera-se que este estudo auxilie no conhecimento sobre os fatores que podem influenciar no crescimento e desenvolvimento da criança ao nascer.

Os procedimentos que serão adotados na pesquisa são resumidos em: aplicação de questionários para obtenção de dados socioeconômicos e de estilo de vida; aplicação de inquérito dietético; avaliação antropométrica, por métodos não invasivos, da mãe (peso, estatura, circunferências abdominal) e da criança após o nascimento (peso, comprimento, circunferência cefálica); realização de exames laboratoriais para análise genética e do perfil de ácidos graxos de cadeia longa. Para a realização dos exames laboratoriais serão coletados aproximadamente 10 mL de sangue da veia do braço. O sangue coletado será armazenado até o término da pesquisa, para garantir a existência de amostra caso haja necessidade de repetir algumas avaliações que possam conter erros, inconsistências, ou discordâncias. Após finalizadas as atividades, o material será descartado.

As avaliações ocorrerão em dois momentos: o primeiro durante a gestação (até a 30ª semana gestacional), nas unidades de saúde ou clínicas, quando serão realizadas as avaliações antropométricas, bioquímicas e genéticas, e aplicado um questionário contendo informações socioeconômicas e demográficas, estado nutricional, consumo de medicamentos, e consumo de alimentos. O segundo momento ocorrerá após o parto, na maternidade ou em visitas domiciliares. Nessa etapa serão avaliadas as informações referentes ao recém-nascido (perinatal) e avaliação antropométrica da mãe.

Os resultados dos exames laboratoriais e os dados de saúde e nutrição da participante serão disponibilizados individualmente, em até um mês após cada uma das duas etapas, no ambulatório de nutrição materno infantil da UFRB, localizado no CENTROSAL. A entrega dos resultados será feita após agendamento do dia e horário.

A população de estudo será constituída por mulheres clinicamente saudáveis, residentes e domiciliadas na zona urbana, com dezoito anos ou mais de idade, com idade gestacional menor ou igual a 30 semanas no momento da primeira entrevista, inscritas em serviços de pré-natal do SUS e privado. Serão excluídas as mulheres com gestação múltipla, as HIV positivas e as sem confirmação ultra-sonográfica da idade gestacional.

Não haverá nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à saúde da criança ou da gestante. A participação é voluntária, e a gestante tem o direito de abandonar o estudo a qualquer momento sem justificativa. Em relação aos benefícios relacionados à participação, os resultados dos exames laboratoriais serão disponibilizados em via impressa e a equipe de saúde da família e as gestantes. Nos casos de deficiência nutricionais, a gestante será encaminhada para profissional médico da rede básica e nutricionista do Núcleo de Apoio à Saúde da Família e acompanhadas pela equipe de estudo.

Os riscos para as participantes podem estar relacionados à coleta de sangue, a presença de desconforto ou constrangimentos em função da aplicação do questionário, do tempo necessário para sua aplicação, a realização do exame físico, e a o entendimento sobre o resultado da informação genética. Para minimizar os riscos, todas as medidas serão tomadas para garantir a segurança e a saúde das participantes. A coleta sanguínea será realizada por um técnico laboratorista treinado, sendo utilizados apenas materiais descartáveis para tal procedimento. Para a aplicação dos questionários e a realização dos exames físicos, os alunos responsáveis por essa etapa serão treinados, a fim de que as atividades sejam mais ágeis/eficientes, e que se evitem expressões, gestos ou atitudes que causem possíveis constrangimentos às participantes. Ainda, as informações obtidas serão resguardadas, sendo informadas apenas à paciente. Além disso, os resultados das análises genéticas serão informados em linguagem simples e acessível, e explicada por profissional com ampla experiência nesse assunto em especial. Quando necessário, as participantes poderão ser encaminhadas para acompanhamento médico específico.

A realização desse estudo também propiciará benefícios às gestantes e às crianças, pois possibilitará o conhecimento, pela gestante, do seu estado de saúde geral, alimentação e nutrição durante a gravidez, bem como da criança ao nascer. Também possibilitará que a gestante identifique possíveis alterações genéticas que podem interferir na saúde da criança.

Os dados obtidos estarão disponíveis para a equipe envolvida na pesquisa e poderão ser publicados com a finalidade de divulgação das informações científicas obtidas, não sendo divulgada a identidade dos voluntários.

Informamos também que os materiais utilizados para a coleta de dados, serão guardados durante cinco anos pelas pesquisadoras-responsáveis.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Prof.<sup>a</sup> Gisele Queiroz Carvalho e Djanilson Barbosa dos Santos, e com eles poderei manter contato pelo endereço e o telefone:

**Endereço:** Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – Centro de Ciências da Saúde

Avenida Carlos Amaral, nº 1015. Bairro: Cajueiro CEP:44570-000 Santo Antônio de Jesus - BA

**Fone:** (75) 3632- 4598.

**Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFRB**

**Endereço:** Rua Rui Barbosa, 710, Campus Universitário, Centro, Cruz das Almas. CEP 44.380-000.

**Telefone:** (75) 3621-6850

**E-mail:** [eticaempesquisa@ufrb.edu.br](mailto:eticaempesquisa@ufrb.edu.br)

De posse de todas as informações necessárias, concordo em participar do projeto, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Santo Antônio de Jesus, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Voluntário

---

Djanilson Barbosa dos Santos  
Prof. Adjunto da UFRB

---

Gisele Queiroz Carvalho  
Nutricionista: CRN 4168